NUCLEARMEDIZINISCHE UNTERSUCHUNGEN VON NIERENTRANSPLANTATEN BEI HUNDEN

Frühzeitige Diagnostik der Transplantatfunktion im Vergleich mit herkömmlichen Methoden

Titus G. K. Chocholka

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545801_0053

AUS KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. Josef Lissner

NUCLEARMEDIZINISCHE UNTERSUCHUNGEN VON NIERENTRANSPLANTATEN BEI HUNDEN

Frühzeitige Diagnostik der Transplantatfunktion im Vergleich mit herkömmlichen Methoden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Titus G. K. Chocholka
aus München

München 1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr.med. Klaus Jürgen Pfeifer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr.med. Josef Lissner
Dekan:	Prof. Dr.med. Wolfgang Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	5. 5. 81

UNIV. LEIDEN BIBL.

Meiner Frau Adele gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1	Einführung zum Problem der xenogenen Nieren-Transplantation und ihrer nuclearmedizinischen Kontrolle	1
2	Fremde Untersuchungen	3
2.1	Zur Pathologie der transplantierten Nieren	3
2.1.1	Chirurgische und urologische Komplikationen	3
2.1.2	Schocknieren	4
2.1.3	Immunologische Komplikationen - Abstoßung	5
2.1.3.1	Akute Abstoßung	5
2.1.3.2	Perakute Abstoßung	7
2.1.3.3	Chronische Abstoßung	8
2.1.4	Entzündliche Veränderungen	8
2.2	Nuclearmedizinische Untersuchungen der transplantierten Nieren	8
2.2.1	Das Radiopharmakon J-131-Hippuran	9
2.2.2	Kamera-Funktions-Scintigraphie (=KFS)	11
2.2.2.1	Radio-Isotopen-Nephrogramm (=RING)	12
2.2.2.1.1	Phasen und semiquantitative Parameter	12
2.2.2.1.2	RING-Typen und ihr Auftreten	15
2.2.2.1.2.1	Normaltyp	15
2.2.2.1.2.2	Akkumulationstyp	15
2.2.2.1.2.3	Nephrektomie- bzw. Isosthenurie-Typ	16
2.2.2.2	Scintigraphie-Photos	16
2.2.3	Clearance	18
2.2.3.1	Wissenschaftliche Grundlagen	18
2.2.3.1.1	Definition	18
2.2.3.1.2	Arbeitsmodelle	19
2.2.3.1.3	Mathematische Ableitung	21
2.2.3.2	Korrelation der Clearance von Jod-131-Hippuran mit der Standard-Clearance von Para-Amino-Hippuran (=PAH)	24
3	Eigene Untersuchungen	25
3.1	Material: Versuchstiere und ihre Vorbehandlung	25
3.1.1	Versuchstiere	25
3.1.1.1	Spender: (Silber-)Füchse bzw. Dingos	25
3.1.1.2	Empfänger: Beagles	25
3.1.1.3	Genetische Merkmale des Systems Fuchs-Hund bzw. Dingo-Hund	26

3.1.2	Operation	27
3.1.3	Immunsuppressive Vorbehandlung	28
3.1.3.1	mit Anti-Makrophagen-Serum (AMS) (Hunde MKFHB)	28
3.1.3.2	ohne Immunsuppression (Hunde KDB)	28
3.1.3.3	mit Anti-Lymphocyten-Globulin (ALG) und Prednisolon nach Induktion einer Immuntoleranz (Hunde T)	29
3.2	Methodik: Meß-Anordnung und -Durchführung	30
3.2.1	Meßgeräte	30
3.2.1.1	Körpersonde mit Linienschreibern	30
3.2.1.2	Anger-Scintillations-Kamera	34
3.2.1.3	Auswertungs-System Fa. Intertechnique	34
3.2.2	Meßdurchführung	35
3.3	Eigene Meßergebnisse	38
3.3.1	Unterscheidung nach postoperativem Verlauf	40
3.3.1.1	Gute Nierenfunktion bis zum exitus	40
3.3.1.2	Gute Nierenfunktion - Abstoßung	44
3.3.1.3	Schock - Erholung - Abstoßung	48
3.3.1.4	Keine befriedigende Nierenfunktion	54
3.3.1.5	Operationsbedingte Komplikationen	58
3.3.2	Unterscheidung nach immunsuppressiver Vorbehandlung	60
4	Diskussion	65
4.1	Auswahl der gemessenen Parameter	65
4.1.1	labor-chemisch	65
4.1.2	nuclear-medizinisch	65
4.2	Befundkonstellationen und Parameter-Korrelationen bei	65
4.2.1	guter Nierentransplantatfunktion (siehe 3.3.1.1)	65
4.2.2	guter Nierenfunktion - Abstoßung (siehe 3.3.1.2)	67
4.2.3	Schock - Erholung - Abstoßung (siehe 3.3.1.3)	72
4.2.4	unbefriedigender Nierenfunktion (siehe 3.3.1.4)	74
4.2.5	Abflußbehinderung (siehe 3.3.1.5)	76
4.2.6	Arterienstenose (siehe 3.3.1.5)	78
4.3	Differential-Diagnosen	78
4.4	Schlußfolgerung	81
5	Zusammenfassung	83
6	Literatur	
7	Danksagungen	
8	Lebenslauf	

1 Einführung zum Problem der xenogenen Nieren-Transplantation und ihrer nuclearmedizinischen Kontrolle

Die verlockende Wunschvorstellung, unheilbar kranke Organe auf chirurgischem Wege durch neue zu ersetzen, hat seit Beginn dieses Jahrhunderts zu zahlreichen klinischen (89,125,176,194) und tierexperimentellen (4,193,195) Versuchen geführt, Organe auch von solchen Spendern zur Transplantation zu verwenden, die einer anderen zoologischen Spezies angehören als der Empfänger. Die Vorteile der klinischen (heterologen) Xenotransplantation gegenüber der (homologen) Allotransplantation liegen vor allem in der Umgehung ethischer, juristischer und quantitativer Schwierigkeiten bei der Beschaffung und Entnahme vitaler Spenderorgane (101). Eine jederzeit zugängliche Quelle xenogener Organe wäre auch von den Schwierigkeiten der Organkonservierung befreit.

Wie wichtig die Organtransplantation - insbesondere die Nierentransplantation - in unserer heutigen Bevölkerung wurde, läßt sich anhand des Anstiegs von Dialyse- und Transplantationszentren in Europa ersehen (63,71). Der Ersatz von Organen könnte für viele unheilbar kranke Patienten eine restitutio ad integrum bedeuten.

Der geringe Anstieg der Lebendspender von Nieren zeigt die große Problematik für die Therapie. Die zur Ersttransplantation benötigten Nieren stammen meist von Verkehrstoten. Diese Transplantationen wurden erst durch die Intensivtherapie möglich, als es gelang, auch bei Hirntod den Kreislauf des Spenders so lange aufrecht zu erhalten, daß funktionstüchtige Nieren entnommen werden konnten. Aber auch damit ist der Bedarf an Organen nicht zu decken.

Es ist daher von besonderem Interesse, neue Methoden zur Überbrückung des Spenderproblems zu entwickeln. Eine Möglichkeit stellt eben die Verwendung speziesfremder, d. h. xenogener (heterologer) Organe dar.

Bis heute ist es jedoch nicht gelungen, das Problem der heftigen Abstoßung von Xenotransplantaten befriedigend zu lösen.

Je nach Art des Spenders unterscheidet man isogene oder Isotransplantation bei einem genetisch gleichen Spender (eineiiger Zwilling), homologe (allogene) oder Homotransplantation bei einem genetisch fremden, jedoch artgleichen Spender (Mensch auf Mensch), und heterologe (xenogene) oder Heterotransplantation bei einem artfremden Spender

(Tier auf Mensch). Während isogene Transplantate gut einheilen, kommt es bei unbehandelten Homotransplantaten mit nicht besonders guter immunologischer Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger in der Regel nach kürzerer oder längerer Zeit (3-4 Tage) zu einer Abstoßung. Wie die Ergebnisse der Histologie und der serologischen Untersuchung zeigten, entspricht die Abstoßungsreaktion der xenogenen (heterologen) Transplantate derjenigen homologer (allogener) Transplantate (21,33, 34,35,36,68,70,71,153,174).

Um dem Ziel der klinischen Xenotransplantation näher zu kommen, wurden systematische Untersuchungen vorgenommen. Es zeigte sich, daß die Überlebenszeit von Nierentransplantaten bei taxonomisch eng verwandten Tieren größer ist als bei weiter entfernten (9,29,69,135,136,169, 175). Als engverwandt bezeichnet man Individuen der gleichen zoologischen Familie, z. B.: Schimpanse-Mensch, Fuchs-Hund, Ratte-Maus usw. Der Schimpanse hat sich als der ideale xenogene Spender für den Menschen erwiesen. Reemtsma (160) brachte 1964 den Beweis, daß sich Schimpansen-Nieren nach Transplantation auf den Menschen prinzipiell wie (homologe) Allotransplantate verhalten. Fast alle Patienten verstarben bei funktionierendem Transplantat an einer Sepsis infolge massiver Immunsuppression.
Diese Transplantationen hatten den Charakter von Experimenten am Menschen, selbst wenn man berücksichtigt, daß sich die Patienten im terminalen Stadium der Urämie befanden und humane Spender nicht verfügbar waren. Seit dem Abschluß dieser klinischen Transplantations-Serien erschienen weitere klinische Xenotransplantationen nicht gerechtfertigt, wenn es nicht gelingt, Methoden zu entwickeln, die spezifisch das Angehen eines Transplantats begünstigen, die aber frei sind von den Nebenwirkungen der spezifischen herkömmlichen Immunsuppressiva.

Um auf diesem Gebiet weitere Fortschritte zu erzielen, wurde am Institut für experimentelle Chirurgie der Universität München ein Abstoßungsmodell experimentell erzeugt. Dabei wurde ein xenogenes (heterologes) Transplantationsmodell, bei dem Nieren innerhalb der gleichen zoologischen Familie (Fuchs - Hund) übertragen werden, gewählt.

Unsere Untersuchungen führten wir gemeinsam mit dem angeführten Institut durch. Unseren nuclearmedizinischen Untersuchungen lag folgende Fragestellung zugrunde:
Können mit nuclearmedizinischen Untersuchungsverfahren die Transplantatfunktion nach xenogener (heterologer) Transplantation beurteilt und die einsetzende akute Abstoßungsreaktion sowie operationsbedingte

oder intercurrente Komplikationen frühzeitig erfaßt und verfolgt werden. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen soll in dieser Arbeit berichtet werden.

2 Fremde Untersuchungen

2.1 Zur Pathologie der transplantierten Nieren

Postoperative Komplikationen der Nierentransplantation gefährden die Ausscheidungsfunktion. Diese Komplikationen können chirurgischer, urologischer, entzündlicher oder immunologischer Art sein, bzw. zum Phänomen der Schockniere gehören.

2.1.1 Chirurgische und urologische Komplikationen

Chirurgische Komplikationen sind rein operations-technisch bedingt. So kann die Anastomosierung der Arterien- und Venen-Stümpfe des Nierentransplantates mit den iliakalen Gefäßen des Organempfängers zu Komplikationen führen (52,152). Dabei kann eine Stenose oder ein völliger Verschluß der Nierenarterie bzw. Thrombose der Nierenvene auftreten (40,52,56,75,80,123,152,157,182,190,197,198).
Die arterielle und venöse Thrombose ist oft eine Folge eines intrarenalen Kreislaufstillstandes bei perakuter immunologischer Abstoßung, oder die Folge einer Kompression oder der Torsion dieses Gefäßes (40, 152,157), oder einer Striktur der Anastomose. Eine weitere Komplikation stellen postoperativ einsetzende Nachblutungen dar. Ursache hierfür können undichte Nahtstellen, verletzte Gefäße und diffuse Blutungen im Bereich der Operationswunde sein (52,140).
Die Implantation des Ureterendes in die Blase oder Vereinigung zweier Ureterenden können zu weiteren chirurgischen oder urologischen Komplikationen führen (52,75,80,182,190). Deren Häufigkeit zwingt den Chirurgen zu entsprechender Sorgfalt. So traten z. B. in einer Serie von 43 Transplantationen 6 Harnleiterfisteln und 1 Stenose mit sekundärer Harnleiterinsuffizienz auf, wovon 2 Fälle die Folge einer Abstoßungsreaktion bzw. einer totalen Nekrose des Ureters waren, während 4 Fisteln auf technische Fehler zurückgingen (52). Ein Leck im Ureter mit Urinaustritt kann also Folge einer insuffizienten Ureternaht, von Nekrosen und Harnleiterfisteln, einer Ruptur an der Naht oder einer Abstoßung des Ureters an der Anastomose sein (52,80,137,165,171,182). Auftretende Fisteln machen weitere chirurgische Eingriffe nötig.
Als Folge einer insuffizienten Harnleiter-Blasen-Verbindung kommt es zum Übertritt von Blaseninhalt in Ureter und in das Nierenbecken (66,

155,171). Dieser als Reflux bezeichnete Vorgang führt, wenn er nicht operativ unterbunden werden kann, zu einer Infektion der Harnwege. Als Ursache von Abflußbehinderungen des Harns kommen neben Stenosen und Obstruktionen noch Blutkoagula im Nierenbecken oder im Harnleiter, Hämatome oder Abszesse als Kompression von außen, Uretertorsionen oder Ödeme im Anastomosenbereich und Wandnekrosen des Ureters als Folge einer Störung der Blutversorgung oder einer Abstoßungsreaktion in Betracht (52,75,78,80,152,165,177,182,198). Als Spätkomplikation kann es an der Ureter-Blasen-Verbindung und am proximalen Ureterteil auch zu Steinbildungen kommen (152,182).

2.1.2 Schocknieren

In der postoperativen Phase einer Nierentransplantation findet sich oftmals das Bild der sog. Schockniere (17,75,137). Zu dieser kommt es durch die Herabsetzung der Mikrozirkulation, d. h. der Strömungsgeschwindigkeit und Strömungsstärke im Kapillargebiet, die durch die terminale Kreislaufhypotonie des Spenders bei massivem Blutdruckabfall und Konstriktion der Arteriolen bedingt ist, und welche der Ischämie der Niere entspricht. Diese Zirkulationsminderung führt pathophysiologisch zu einer akuten tubulären Funktionsminderung (7,75,123,128,152, 157,197). Neben der Viskositätszunahme des Blutes, in dessen Gefolge blood-sludge auftritt, kommt es zu einer Hypoxidose mit nachfolgender Gewebsacidose. Laborchemisch resultiert ein Anstieg der LDH und der Transaminasen (143).

Eine postoperative Anurie als Folge der Schockniere ist besonders häufig bei Einsatz von Kadavernieren mit verlängerter sogenannter warmer Ischämie-Zeit (7,31,78,137,180). Die warme Ischämie-Zeit umfaßt einmal den Zeitraum vom letzten perfundierenden Herzschlag im Körper des Spenders bis zur extrakorporalen Konservierung und Abkühlung auf +4 ^{0}C, zum anderen Teil die Zeit, die die Niere bis zur Gefäßanastomisierung bei der Transplantation ohne Perfusion und Kühlung ist. Die warme Ischämie tritt bei präfinaler Mangeldurchblutung mit entsprechend niedrigem systolischem Wert auf, da die Nierendurchblutung bei einem systolischen Blutdruck unter 90 mm Hg gedrosselt und unter 60 mm Hg eingestellt ist (92). Die kalte Ischämie-Zeit, während der die Niere unterkühlt und perfundiert wird, hat einen geringeren Einfluß. Bis zu einer bestimmten Dauer der warmen Ischämie von ca. 40 Minuten müssen die Nierenveränderungen prinzipiell als reversibel an-

gesehen werden, wenn der Schockzustand, in dem sich die Niere befindet, nicht zu lange anhält (181).

2.1.3 Immunologische Komplikationen - Abstoßung

Immunologische Komplikationen sind entweder akute, perakute oder chronische Abstoßungsreaktionen (17,38,50,80,94,96,137,141,142,143,144,154, 179,180,181,201).
Das Wesen der Abstoßung ist eine Entzündung im Transplantat, sie ist kein Alles-oder-Nichts-Phänomen (164). Die Abstoßung ist ein primär vaskuläres Geschehen. Möglicherweise richten sich Antikörper spezifisch gegen das Gefäßendothel. Diese immunologische Reaktion vom Spättyp zwischen Histokompatibilitäts-Antigenen mit einer akuten interstitiellen Nephritis und obliterierenden Endarteriitis hinterläßt wahrscheinlich bleibende Veränderungen im Transplantat, so daß sich also mit steigender Anzahl der Transplantatsabstoßungskrisen die Transplantatfunktion verschlechtert (164).

Das interstitielle Ödem fihrt zu einer akuten Größenzunahme der Niere mit einem perirenalen Aufhellungsband des Transplantatschattens, noch bevor Schäden an Glomerulum- und Tubulus-Zellen manifest werden (80). Erst danach verringert sich das Glomerulum-Filtrat und steigt das Serum-Kreatinin an (173).

2.1.3.1 Akute Abstoßung

Die akute Abstoßung ist eine Reaktion der zellulären Abwehr sowie humoraler Mechanismen bei nicht vorsensibilisierten Empfängern.

Die pathologisch-makroskopisch auffällige fleckige Marmorierung an der Oberfläche der vergrößerten Niere kommt durch die multiplen, kleinfleckigen, subkapsulär konfluierenden Ischämieherde zustande (57,123, 152,164,190). Im Schnitt fallen die Verbreiterung des Cortex, häufig durch eine hämorrhagische Zone vom Mark abgesetzt, sowie hämorrhagische Infarkte im Parenchym auf.

Pathohistologisch kommt es bereits wenige Stunden nach der Transplantation zum Eintritt mononukleärer Zellen des Empfängers durch die Gefäßendothelien im Bereich der kleinen Nierenarterien und zum Auftreten mononukleärer perivaskulärer Infiltrate. Im Interstitium findet man eine ödematöse Durchtränkung (78,123,143).
Die Tubuslusepithelien degenerieren vakuolig und nekrotisieren in den Endstadien weitgehend. Daraus resultiert pathophysiologisch eine Funktionsabnahme des Tubulusapparates (123,181,207).
Auffallend geringfügig werden die Glomerula durch eine progressive Zerstörung der intraglomerulären Blutgefäße verändert. Die Endothelien der afferenten Arteriolen schwellen an. Durch arterielle Konstriktion, Thrombosierung und Nekrotisierung der mikrovaskulären Gefäße kommt es zur Nierenrindennekrose. Im Mark-Rinden-Bereich des Parenchyms findet man erhebliche Schädigungen an den Gefäßen, wie fibrinoide Nekrosen, zellige Durchsetzung und Lumeneinengung im Sinne einer Panarteriitis. Ähnliche Befunde zeigen auch oft die großen Hauptgefäße und die arteria renalis. Die kleinen Venen und Venolen im Mark-Rindenbereich sind häufig thrombosiert (57,78). Segment- und Interlobärarterien weisen besonders ausgeprägte morphologische Schädigungen auf (152,157).
Füllung und Entleerung verlangsamen entsprechend einer Widerstandszunahme. Thrombosen und intravaskuäre Blutgerinnsel im Bereich der kleinen Gefäße wurden in der terminalen Phase der akuten Abstoßung gefunden (123,181).

Noch bevor diese histologischen Veränderungen an den Nierenarterien manifest werden, kommt es funktionell zu einer pathophysiologischen Umverteilung in der Durchblutung der vier verschiedenen Abschnitte der Nieren mit Verschiebung des Schwergewichts von den kortikalen zu den medullären Bezirken (56,123,142,152,157,177,190).
Im physiologischen Zustand nimmt die Rinde 80 %, die Rindenmarkzone 15 %, von den restlichen 5 % das meiste die innere Markzone und das übrige das perirenale Fettgewebe auf. Mit zunehmender Stärke der akuten Abstoßung zeigt die Rinde fast keine Durchblutung mehr und die Rinden-Mark-Zone eine abnehmende Durchblutung. Die innere Markzone und das perirenale Fettgewebe werden relativ stärker durchblutet (190).
Bei fortgeschrittener Reaktion kann terminal eine Infarcierung der gesamten Nierenrinde eintreten (123).

Im klinischen Erscheinungsbild ist die Oligurie das wichtigste Symptom der unmodifizierten akuten Abstoßungskrise. Unmittelbar postoperativ auftretend, spricht sie allerdings eher für eine perakute Abstoßung. Nach einer bereits ausreichend in Gang gekommenen Diurese ist der Verdacht auf eine Abstoßungskrise gerechtfertigt und ungenügende Flüssigkeitszufuhr, Herzinsuffizienz, Herzbeuteltamponade, Ureterobstruktion und Urinextravasate differentialdiagnostisch abzugrenzen. Der Urin enthält Proteine nicht-selektiver Art, Gewebsantigene im Sinne einer "Histurie" und Fibrin-Spaltprodukte. Sein Sediment besteht aus Leukocyten, Leukocyten-Zylindern und Erythrocyten-Zylindern. Schließlich steigen die harnpflichtigen Substanzen, z. B. der Harnstoff und insbesondere das Serum-Kreatinin an, und die Kreatinin-Clearance sinkt. Laborchemisch findet sich im Harn LDH-Isoenzym und Noradrenalin. Anschwellung und Schmerz des Nierentransplantates entstehen durch entzündliche Irritation der innervierten perirenalen Gewebe. Hierbei muß differential-diagnostisch ein Hämatom, ein perirenaler Abszeß und Urinextravasation abgegrenzt werden.

Charakteristisch ist Fieber, das selbst unter hohen Steroid-Dosen auftritt, und zwar oft schon Tage vor klinischen und labor-chemischen Manifestationen. Wegen der hohen Steroid- und Antibiotika-Dosierungen ist hierbei differential-diagnostisch eine Sepsis schwierig abzugrenzen. Eine Hypertonie entsteht wohl durch die Salz- und Wasser-Retention dank der Oligurie (164).

2.1.3.2 Perakute Abstoßung

Die perakute Abstoßung wird durch präformierte humorale Antikörper gegen bestimmte Leukocyten-Antigene bzw. Transplantationsantigene verursacht. Sie können durch immunologische Reaktionen bei zwei Transplantationen, nach vorausgegangener Bluttransfusion oder nach einer Gravidität mit einem leukocyten-gruppenverschiedenen Embryo entstehen. Sie bilden Antigene-Antikörper-Komplexe, die zu einer immunologischen Koagulopathie mit Devaskularisation und Destruktion führen (73,94,181,201).

2.1.3.3 Chronische Abstoßung

Die chronische Abstoßung kann das Ergebnis einer oder mehrerer aufeinanderfolgender akuter Krisen sein. Im Gegensatz zu der sog. akuten Abstoßung verlaufen die chronischen Abstoßungen langsamer und sind durch immunsuppressive Therapie schlechter beeinflußbar (34,67,164). Da wir bei unseren Untersuchungen aufgrund der relativ schnellen Abstoßung der Transplantate keine chronische Abstoßung beobachten konnten, soll in dieser Arbeit nicht näher darauf eingegangen werden.

2.1.4 Entzündliche Veränderungen

Bis zu 80 % der menschlichen Patienten mit transplantierten Nieren leiden an einem Harnweginfekt (76); die zur Prophylaxe und Therapie von Abstoßungsreaktionen eingesetzten Kortikoide und Zytostatika unterdrücken die körpereigenen Abwehrkräfte, erhöhen aber zugleich die Anfälligkeit der Transplantatempfänger für lokale und allgemeine Infektionen durch verminderte Widerstandsfähigkeit (56,152). Entzündliche Veränderungen in der transplantierten Niere können bereits kurz nach Transplantation zu Funktionsstörungen führen (152). In Berichten werden beschrieben: intermittierende Fieberschübe mit Pyurie aufgrund eines pyelonephritischen Prozesses, abscedierende Pyelonephritiden mit multiplen kleinen Einschmelzungen, typische bakteriologische Erscheinungsbilder, chronische Pyelonephritiden, Glomerulonephritiden als entzündliche Veränderungen der Transplantate und sogar septische Bilder in ihrer typischen Symptomatik (17,57,75,142,143,152,182).

2.2 Nuklear-medizinische Untersuchungen der transplantierten Nieren

Zur Therapie und Prophylaxe der Transplantatkrisen mittels Immunsuppressiva ist eine gut funktionierende, leicht zu handhabende und differenzierte Funktionskontrolle wichtig (50,72,179).
Die routinemäßige Überprüfung von Transplantat-Nieren bedient sich der herkömmlichen labor-chemischen Methoden, wie vor allem Bestimmung

des Serum-Kreatinins, des Serum-Harnstoffs sowie des Clearance-Verfahrens mit endogenem Kreatinin (172).
Die Röntgenologie mit den Verfahren der Miktionsurethographie, Ausscheidungsurographie bzw. Infusionsurographie und retrograden Ureteropyelographie und der Renovasographie zur Darstellung der Gefäß- und Abflußverhältnisse kann darüberhinaus herangezogen werden (73, 152,157). Diese Methoden sind aufwendig an Arbeit und Zeit, und bei Versuchstieren besonders schwer durchzuführen. Deshalb sucht die Nuclear-Medizin Verfahren zu entwickeln, die sich radioaktiv markierter harnpflichtiger Substanzen bedienen. Sie sollen unter Einsatz externer Strahlenmessung einen raschen Untersuchungsablauf, der den Patienten bzw. das Versuchstier nicht belastet, gestatten.

2.2.1 Das Radiopharmakon J-131-Hippuran

Radiopharmaka sind mit radioaktiven Nucliden markierte Verbindungen, die aufgrund der von ihnen emittierten energierreichen Strahlung zur Diagnostik und Therapie verwendet werden. Sie werden vom Organismus aufgenommen, transportiert und in mehr oder weniger veränderter Form und Menge nach einer gewissen Zeit, die diese Vorgänge beanspruchen, wieder ausgeschieden. Durch die Markierung mit dem Radio-Isotop läßt sich die Lokalisation bzw. der Weg eines solchen Radio-Pharmakons unblutig extern mit einem geeigneten Meßgerät verfolgen und aufzeichnen. Wegen des Erfordernisses der externen Meßbarkeit kommen für die Isotopen-Nephrographie wie auch für die Kamera-Funktions-Scintigraphie nur Gamma-Strahlen aussendende Radionuclide infrage (204).
In der klinischen Chemie werden zur Ermittlung der Nierenfunktionen, also der tubulären Sekretion und der glomerolären Filtration, die Paraamino-Hippursäure (=PAH) bzw. der Inulin-Zucker verwendet (92,172).

Von den nierenpflichtigen Radiopharmaka besitzt heute die Ortho-131-Jod-Hippursäure immer noch die größte Bedeutung (204). Sie ist bereits bei nuclearmedizinischen Untersuchungen routinemäßig üblich. Sie erfaßt die tubuläre Sekretion als Nierenteilfunktion mit Hilfe der Isotopen-Nephrographie (17,40,50,75,78,80,173,177,179,186,205), der Kamera-Sequenz-Scintigraphie (197,198,205), des Scintiscanning (50, 56,57,78,80,113,123,165) und der Clearance-Messung (17,50,138,173, 205) zur Bestimmung des renalen Plasmaflusses (51,67,108,128,138,150).

Die pharmako-physiologischen Eigenschaften und Daten von Jod-131-Hippuran sind gut bekannt. Es verhält sich physiologisch wie die Paraamino-Hippursäure (=PAH) (51). Es wird bei einem Durchgang zu 86 % aus dem Blut extrahiert, nur etwa 5 % sind proteingebunden (138). Hiervon werden 80 % tubulär sezerniert, 20 % glomerulär filtriert (51,75,97). Es wird weder vom Körper produziert, noch ist es an irgendwelchen metabolischen Prozessen beteiligt (40). Vergleichsmessungen zwischen Hippuran und der klassichen PAH-Clearance ergaben, daß die Elimination von 131-Jod-Hippuran geringer ist als diejenige von PAH (128). Der Quotient Jod-131-Hippuran-Clearance / PAH-Clearance beträgt im Mittel bei verschiedenen Untersuchungen 0,86 (150).

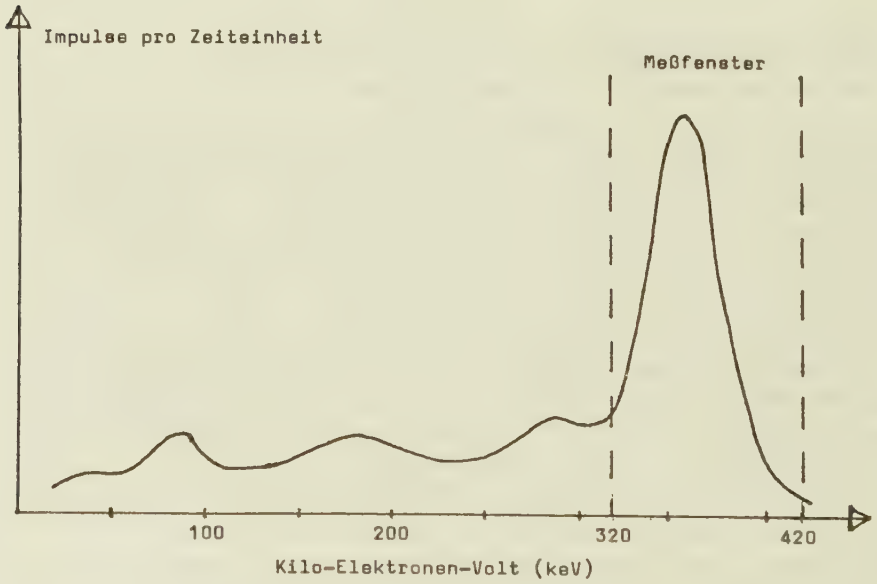


Abb. 1: Das Gammastrahlungs-Spektrum des mit Jod-131 markierten Hippurans und das verwendete Meßfenster

Die Hauptlinie der Gamma-Strahlung des Jod-131-Isotops liegt bei 364 keV (siehe Abb.1). Die physikalische Halbwertzeit beträgt 193,2 Stunden oder 8,1 Tage (131). Die biologische Halbwertszeit beträgt bei normaler Nierenfunktion allerdings nur 20 Minuten (51,138). Bei etwa normaler Nierenausscheidung mit der o. a. Verweildauer des Ra-

diopharmakons im Organismus liegt die Strahlenbelastung für die einzelne Niere bei der Anwendung einer Testdosis von 10 bis 50 Mikro-Curie verabreichten Jod-131-Hippurans bei 10 mrad, die Gonadendosis bei 1,0 mrad (51,204), also nur etwa bei 1-2 % der Gonadendosis der intravenösen Ausscheidungsurographie, und auch bei schlechter Clearance liegt die Gonadendosis noch tiefer als bei der Urographie. Allergische Reaktionen gegen Jod sind wegen der äußerst geringen Jodmenge nicht zu befürchten.

Die Untersuchung mit 131-Jod-Hippuran ist daher beliebig oft wiederholbar und bringt für den Patienten keine große Belastung (80,108).

2.2.2 Kamera-Funktions-Scintigraphie (=KFS)

Die Kamera-Funktions-Scintigraphie (=KFS) stellt die kombinierte und simultane Anwendung der Radio-Isotopen-Nephrographie (=RING) und der Kamera-Sequenz-Scintigraphie (=KSS) dar. Dieses Verfahren ermöglicht es, zwei bisher getrennt ablaufende Untersuchungen in einem Untersuchungsgang zusammenzufassen.
Beide Verfahren werden heute als orientierende Voruntersuchung, als schonende Untersuchung bei Schwerkranken und als Verlaufskontrolle bei allen Formen von Nierenerkrankungen angewandt (51,137,177,179, 203). Der Vorteil der Funktions-Scintigraphie besteht darin, Sequenzscintigramme anfertigen zu können und gleichzeitig über "regions of interest" Isotopen-Nephrogramm-Kurven registrieren zu können.
Mit Hilfe des auf die Körperoberfläche aufgesetzten Strahlendetektors wird die Kinetik des i. v. injizierten nierenpflichtigen Radiopharmakons gemessen. Bei Verwendung des überwiegend tubulär sezernierten 131-Jod-Hippuran lassen sich die Aufnahme der Substanz in die Niere, der intrarenale Transport und die Ausscheidung in die Blase als Parameter der Nierenfunktion bestimmen (78,80,86,137,165, 198).
Über eine zusätzliche Meßsonde wird die Blutabfallkurve (Retentionskurve) gemessen und daraus im Falle des nierenpflichtigen 131-Jod-Hippuran die Clearance berechnet (118,128).

2.2.2.1 Radio-Isotopen-Nephrogramm (=RING)

Die Radio-Isotopen-Nephrographie (=RING) gehört zu den nuclearmedizinischen Standardverfahren. Das parenteral verabreichte nierenpflichtige Radiopharmakon wird mit Hilfe des auf die Körperoberfläche aufgesetzten Kopfes der Anger-Kamera als externer Meßsonde hinsichtlich seiner intrakorporalen Kinetik untersucht. Die über der Niere als "region of interest" erhaltene Zeitaktivitätskurve wird als Radio-Isotopen-Nephrogramm (=RING) bezeichnet. Dementsprechend heißt die über der Blasenregion abgeleitete Zeitaktivitätskurve Radio-Isotopen-Cystogramm (=RIC).
Die so erhaltene RING-Kurve kann analysiert werden, wobei verschiedene Gestaltelemente der Kurve Aussagen über bestimmte zuzuordnende Funktionszustände der Niere gestatten. Jene erhalten ihre Aussagekraft über diese durch Kenntnis darüber, welche Nierenfunktion durch welchen Kurventeil und welchen Kurvenverlauf repräsentiert wird, und wie die entsprechenden Meßwerte einer normal funktionierenden Niere sind.

2.2.2.1.1 Phasen und semiquantitative Parameter

Die Kurve eines normalen RING besteht charakteristischerweise aus drei Abschnitten oder Phasen, die durch Steigung, Höhe und Dauer gekennzeichnet sind (siehe Abb.2 Seite 14).

Die Phase I, die auch Initialphase, Durchblutungs- oder Durchmischungsphase genannt wird, dauert 10-30 Sekunden (131,186). Sie wird durch den vorherrschenden Prozeß der arteriellen Durchblutung bestimmt. Sie erfaßt den Transfer des Radio-Pharmakons durch renovaskuläre, extravaskuläre und pararenale Kompartimente. In der Phase I steigt die RING-Kurve normalerweise steil an. Während die Steilheit vom arteriellen Zufluß abhängt, hängt die Höhe von der Menge des Nierenparanchyms ab.

Die Phase II, die sog. Sekretionsphase, deren Dauer zwischen 2-5 Minuten liegt (80,137,186), gibt die Anreicherung des Radiopharmakons in dem Nierenkompartiment während Aufnahme und Durchfluß des Nieren-

parenchyms sowie Ausscheidung in das Nierenbeckenkelchsystem (=NBKS) wieder.
Wegen des Überwiegens der tubulären Sekretion wird die Sekretionsphase daher auch als tubuläre Durchgangszeit bezeichnet (131,186). Nach dem Ende der Phase II, in der es zu einem, im Vergleich zur Phase I weiteren, aber flacheren Anstieg der Kurve gekommen ist, erscheint zum entsprechend definierten Zeitpunkt T max. das sog. Sekretionsmaximum, das den Beginn der Entleerung des Radiopharmakons in Ureter und Blase anzeigt. Mit T max wird also die Zeit von der Injektion bis zum Eintritt des Kulminationspunktes der RING-Kurve und dem Übergang zwischen Phase II und III bezeichnet. Ihr humaner Normalwert wird unterschiedlich angegeben, und zwar mit 3-4 Minuten (139), 3-6 Minuten (173), weniger als 6 Minuten (51). Dies gilt bei normaler Nierenleistung eines hydrierten Patienten; ohne Hydrierung ist T max. ca. 3,5 Minuten länger. Die Steigung der Phase II ist abhängig vom arteriellen Zufluß und der Affinität zu dem Radiopharmakon (205). Auch die Phase II soll differenzierte Aussagen ermöglichen: Eine reduzierte Anstiegshöhe wird auf eine Verminderung des extrarenalen Plasmaflusses, ein verzögerter Anstieg dagegen auf eine Einschränkung der Tubulusfunktion zurückgeführt (205).

Die Phase III, in der das kinetische Gleichgewicht zwischen Sekretion und Exkretion zu Gunsten der Exkretion verschoben ist, wird auch Exkretionsphase oder Entleerungsphase genannt und zeigt einen mehr oder weniger steil bis zu dem Wert zu Beginn des Initialanstiegs abfallenden Verlauf. Die Kurve fällt also wieder auf die extrarenal gemessene Blutaktivität ab. Dieser Wert wird nach 5-15 Minuten wieder erreicht und ist ein Maß der Ausscheidungsfunktion (131). Der Abfall der Phase III hängt entsprechend dem Exkretionsvermögen bzw. der Urinflußrate von der Gleichgewichtsverschiebung zwischen Sekretion und Exkretion und damit von den Einflüssen in den beiden vorausgehenden Phasen ab. Bei verzögerter Anreicherung infolge Parenchymreduktion und/oder tubulärer Funktionsminderung wird entsprechend dem Ausmaß die Ausscheidung verzögert ablaufen und die Kurve flach abfallen. Bei einer Akkumulation kommt durch die fortlaufende Anreicherung bzw. Sekretion bei reduzierter bis aufgehobener Ausscheidung kein Abfall zustande. Bei Isosthenurie oder Nierenfunktionslosigkeit folgt auf eine geringe Anreicherung eine Abfallkurve parallel der sich im Blut

verteilenden Substanz, d. h. der lokalen Konzentrationsabnahme. Dieser Kurvenabfall entspricht keiner Ausscheidung.
Als T 1/2 wird die Zeit nach der Injektion bezeichnet, nach der das RING im Vergleich mit seinem Kulminationspunkt bei T max wieder auf die Hälfte der letzteren Höhe abgefallen ist.
Sie soll beim nierenfunktionstüchtigen Menschen maximal 18 Minuten betragen (51), laut anderen Autoren 8,8 ∓ 2,5 Minuten (119) bzw. 9 Minuten (26) maximal betragen.

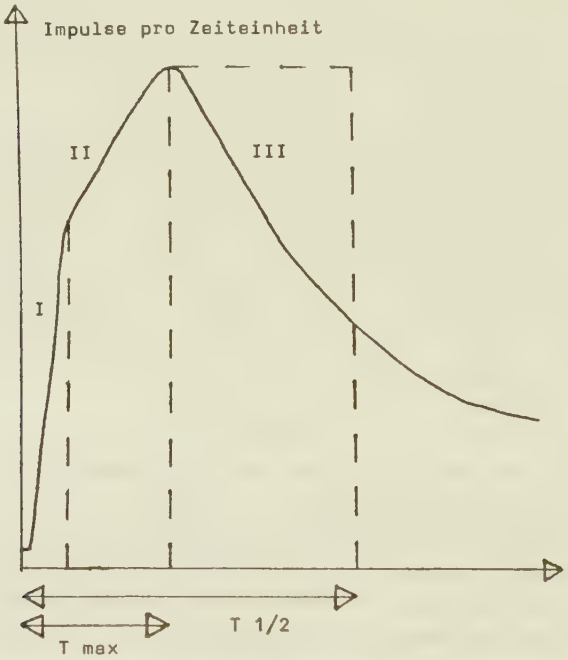


Abb. 2: Schematische Darstellung des Radio-Isotopen-Nephrogramms (=RING) und seiner Phasen I, II, III

T max = Zeit von der Injektion bis zum Kulminationspunkt am Übergang zwischen Phase I und II

T 1/2 = Zeit von der Injektion bis zum Wiederabfall auf halbe Höhe im Vergleich zum Kulminationspunkt

Auf dem Radio-Isotopencystogramm (=RIC) stellt sich die Blase normalerweise nach 5-6 Minuten dar (173).

2.2.2.1.2 RING-Typen und ihr Auftreten

Radioisotopennephrogramme lassen sich grundsätzlich auf drei verschiedene Kurventypen zurückführen.

2.2.2.1.2.1 Normaltyp

Der Normaltyp (17,40,80,182) weist einen steilen Anstieg in Phase I, einen weiterhin deutlichen Anstieg in der Phase II, ein abgrenzbares Sekretionsmaximum bei T max, sowie einen deutlichen Abfall in Phase III auf. Dies indiziert eine normale klinische Funktion (137), schließt aber eine mäßige Funktionseinschränkung nicht aus (80).

2.2.2.1.2.2 Akkumulationstyp

Bei dem Radio-Hippuran-Akkumulationstyp (78,80,113,137) kommt es zu einer fortlaufenden Aktivitätsanreicherung der Niere.
Je nachdem, ob ab einem gewissen Zeitpunkt die Exkretion die Akkumulation überwiegt oder nicht, sprechen wir in ersterem Fall von einem partiellen Akkumulationstyp, wobei nach einem graphisch gerade noch definierbaren Kulminationspunkt der Zeit-Aktivitäts-Kurve die Ausscheidungsphase III graphisch nur flach fallend verläuft, bzw. von einem absoluten Akkumulationstyp, bei welchem kein Kulminationspunkt graphisch feststellbar ist und in der Phase III die Zeitaktivitätskurve noch weiter flach ansteigt, und also die Phasen II und III praktisch überhaupt nicht mehr unterscheidbar sind. Die Blase erscheint verzögert oder fehlt (80).

Die Ursachen einer solchen Akkumulation können mannigfaltig sein. Sie können sowohl prä-, intra-, als auch postrenaler Genese sein. Prärenal kommen Nierenarterienstenosen als Ursache infrage (79). Als intrarenale Ursache kommen ein hypoxiebedingter tubulärer Funktionsdefekt mit intrazellulärer Hippurananreicherung bzw. die Rückdiffusion des 131-Jod-Hippuran in das Niereninterstitium, eine akute Abstoßungskrise, gekennzeichnet durch eine verlängerte, intrarenale

Transportzeit mit Verminderung der glomerulären Filtrationsrate sowie der tubulären Partialfunktion und des Urinflusses (80), oder eine Schockniere mit Sistieren der glomerulären Filtration infrage (78). Auch eine Kombination solcher Ursachen ist denkbar. Eine zusätzliche verstärkte Abflachung in Phase II tritt bei dem Zusammentreffen einer Schockniere mit einer Abstoßungsreaktion auf.
Als postrenale Ursache findet man Abflußbehinderungen, z. B. eine Ureterstriktur oder eine Ureternekrose. Auch Harnleiternahtinsuffizienzen im Anastomosenbereich können verantwortlich sein (17,51,78, 80,97,130,137,204).

2.2.2.1.2.3 Nephrektomie- bzw. Isosthenurie-Typ

Der Nephrektomie- bzw. Isosthenurie-Typ (40,78,80,113,137) sind bei einer einmaligen Aufzeichnung nicht voneinander zu unterscheiden (137). Während uns der sog. Isosthenurie- oder Horizontal-Typ bei einer hochgradigen Niereninsuffizienz begegnet, bezeichnet der Nephrektomie-Typ die vollkommene Nierenfunktionslosigkeit, wie z. B. bei Nierenagenesie oder Nierenaplasie, nach Nephrektomie oder Nierenfunktionslosigkeit, sowie totaler Transplantatnekrose (80), kortikaler Parenchymnekrose oder totaler vasculärer Parenchymnekrose infolge einer Abstoßungsreaktion oder eines stenotischen oder thrombotischen Nierengefäßverschlusses (50,85). Beim Isosthenurietyp zeigt die Kurve aufgrund der minimalen Restfunktion nach einem initialen Anstieg der Phase I einen plateauförmigen oder leicht abfallenden Verlauf. Die Phase II fehlt. Über der Blase wird ein schwacher Aktivitätsverlauf registriert (17, 78,80,130,137,204).

2.2.2.2 Scintigraphie-Photos

Die Kamera-Sequenz-Scintigraphie (=KSS) bietet die Möglichkeit der zweidimensionalen Untersuchung der Verteilungskinetik radioaktiv markierter nierengängiger Substanzen. Die Darstellung der topographischen Verteilung gestattet die Differenzierung prä-, intra- und postrenaler Bereiche und der Morphologie der Niere, der Blasenfüllung sowie die Lokalisation etwaiger Defekte. Durch die konti-

nuierliche Beobachtung ist es möglich, Anflutung und Durchblutung, intrarenalen Transport und parenchymale Verteilung sowie die Exkretion direkt zu beurteilen (85,113,197,205).
Die sequenzscintigraphischen Aufnahmen erfassen in der ersten Minute Anflutung und Ablagerung der Aktivität und erlauben damit die Beurteilung der Organdurchblutung und der proximalen Tubulusfunktion. Im Normalfall findet sich eine zunehmende, gleichmäßige Aktivitätsablagerung in der Niere.
In der 1. bis 3. Minute wird vorwiegend die für die Sekretion verantwortliche Parenchymphase erfaßt (197). Diese Anflutung und Ablagerung der Aktivität gemäß der Organdurchblutung wird als "kortikale" Aktivitätsanreicherung angesprochen.
In der 4. bis 6. Minute stellt sich dagegen die "medulläre" oder "peripelvine" Aktivitätsanreicherung und die Blasenanreicherung dar (197,207). Es zeigt sich im Scintigramm also eine Änderung der Aktivitätsverteilung von der Rinde in Richtung Mark und Nierenbecken. Bei normaler Nierenfunktion zeigt sich bei zeitgerechter Sekretion und Konzentration nach der sog. Blasenerscheinungszeit von 4-6 Minuten Aktivität in der Blase, nach Angaben anderer Autoren nach 8 Minuten (198) (siehe Abb. 6 b Seite 33).
Spätere Aufnahmen zeigen eine fortschreitende Aktivitätsverschiebung der Niere zur Blase. In dem Maße, in dem die Aktivitätsanreicherung in der Blase im Scintigramm zunimmt, nimmt sie in den Nieren ab (siehe Abb. 6 c und 6 d Seite 33).
Die Aktivitätsverteilung verläuft meist parallel zur Diurese (80). Eine gute Nierenfunktion ohne größere regionale Parenchymdefekte zeichnet sich durch ein homogenes Strukturbild aus. Dies bleibt so auch bei distalen Ureternekrosen, wenn die Nierenfunktion erhalten ist (80).
Eine inhomogene Anreicherung mit Aktivitätslücken sowie geringer oder ausbleibender Exkretion in das Nierenhohlsystem und die Blase weist auf auf An- oder Oligurien hin und tritt bei Abstoßungsreaktionen, evtl. aber auch bei Schocknieren auf (138). Eine diffus verminderte Aktivitätsanreicherung kann als verringerte Organdurchblutung und als erstes Anzeichen einer Abstoßung gewertet werden. Wird die Niere gut abgebildet, aber die Blase stellt sich nicht dar, so besitzt die Niere keine Exkretionsfunktion.
Eine verminderte oder verzögerte Aktivitätsausscheidung kann die Folge verminderter oder verzögerter Anreicherung bzw. verzögerten

Transportes des Radiopharmakons und ebenenfalls Anzeichen einer Abstoßungsreaktion sein.
Ein Aktivitätsmaximum im Nierenbecken weist eher auf ein Abflußhindernis, ein Aktivitätsminimum im Nierenbecken eher auf eine akute Transplantationskrise hin (80).
Wird die Niere nicht abgebildet, so liegt entweder ein arterieller Verschluß oder eine Thrombose vor, oder es handelt sich um eine irreversible Nierenschädigung mit nachfolgendem Parenchymuntergang.
Stellt sich Aktivität außerhalb des Organs dar, so kommt dies durch einen Defekt des Nierenbeckenkelchsystems oder des Ureters zustande. Die Lokalisation eines Lecks wäre nur retrograd möglich, und ist daher wegen der Erfordernis des aseptischen Arbeitens abzulehnen (137).
Im Scintigramm kann eine Größenänderung nur in ausgeprägten Fällen festgestellt werden. Eine Verkleinerung weist hierbei auf eine sekundäre Nierenarterienstenose an der Gefäßanastomose oder auf einen Niereninfarkt, eine Vergrößerung auf eine kompensatorische Hyperthrophie hin.

2.2.3 Clearance

Die klassischen Clearance-Bestimmungen mit Inulin und Paraamino-Hippuransäure (=PAH) erweisen sich für den klinischen Routinebetrieb als sehr aufwendig. Der Blasen-Katheter, die seitengetrennte Ureterkatheterung und die wiederholten Blutentnahmen, die dazu notwendig sind, sind für den Patienten belastend und beinhalten außerdem die Gefahr einer Infektion. Aus diesem Grunde werden heute neben diesen klassischen Clearance-Verfahren immer mehr die endogene Kreatininclearance und nuclear-medizinische Clearancemethoden eingesetzt (118).

2.2.3.1 Wissenschaftliche Grundlagen

2.2.3.1.1 Definition

Als Clearance im klinisch-physiologischen Sinn gilt die pro Zeiteinheit von einer Substanz befreite oder gereinigte Plasmamenge (92).

Zur Standardisierung wird sie in Milliliter pro Minute gemessen und auf eine Norm-Körperoberfläche von 1,73 qm bezogen. Es ist zu unterscheiden zwischen der Clearance der glomerulären Teilfunktion, der glomerulären Filtrationsrate (=GFR) und der Clearance der tubulären Teilfunktion, dem effektiven renalen Plasmafluß (=ERPF).
Nuclearmedizinisch wird die Clearance analog als Verschwinderate eines nierengängigen Radiopharmakons definiert und in ml/min/1,73 qm Körperoberfläche gemessen (92,172). Die Messung erfolgt jedoch nicht im steady state, sondern im slope.
Bei der meist verwendeten Einzeit-Clearance wird nach einmaliger i.v. Injektion eines nierenpflichtigen Radiopharmakons aus der Verschwinderate der Blut- oder Plasmaaktivität auf die "Clearance-Funktion" der Nieren geschlossen.

2.2.3.1.2 Arbeitsmodelle

Für die Auswertung der Blut-(Plasma-)Verschwindekurve bzw. zur Ermittlung der Clearance wurden bisher mehrere Arbeitsmodelle entwickelt:

Das Einkammer-Modell postulierte eine homogene Verteilung eines Radiopharmakons im Körper, aus dem es mit einer bestimmten Eliminationskonstanten ausgeschieden wird (14,15,16,156).
Im (offenen) Zweikammer-Modell wird angenommen, daß sich das Radiopharmakon in einem intra- und extravaskulär-interstitiellen Kompartiment verteilt. Rechnerisch kann aber nur das intravaskuläre Kompartiment erfaßt werden (189). Die in beiden Verteilungsräumen ablaufenden Äquilibrierungsprozesse streben einem Konzentrationsausgleich zu und die weitere Radiopharmakon-Clearance soll dann exponentiell aus dem Nierenraum erfolgen (189).
Das dritte Modell wurde von Oberhausen und Mitarbeitern (126,128) ohne ein Kompartiment-Modell erarbeitet. Oberhausen ging davon aus, daß zur Erfassung von Funktionsabläufen, bei denen sich eine radioaktiv-markierte Substanz in einem Organ anreichert, meist direkt die Anreicherung der Aktivität über dem Organ gemessen wird. Bei diesem Verfahren ist allerdings, allein schon aus geometrischen Gründen, wegen der unterschiedlichen Gammastrahlenabsorption und der teilweisen Miterfassung der Aktivität benachbarter Organe eine quantitative Auswertung nicht

möglich.
Oberhausen ist nun den umgekehrten Weg gegangen und hat das Organ, in dem die Anreicherung stattfindet, gegenüber den Meßsonden abgeschirmt und den Abfall der Aktivität im Gesamtorganismus gemessen. Wenn man nun voraussetzt, daß intra- und extravasales Verteilungsvolumen der markierten Substanz in den vom Detektor noch erfaßten Körperabschnitten im gleichen Verhältnis stehen wie im Gesamtorganismus, ist hier eine quantitative Auswertung der Meßergebnisse möglich. Für Substanzen, die ausschließlich in einem Organ gespeichert werden, ist durch dieses Verfahren eine exakte Clearance-Messung möglich. Dieses Verfahren wird teilabgeschirmte Ganzkörpermessung genannt (118,128,164).

Dieses Modell wurde von Pfeifer und Mitarbeitern übernommen und von Rohloff nachgeprüft. Dabei wurde auf die von Oberhausen empfohlene Teilabschirmung bei der Ganzkörperzählung verzichtet. In Abwandlung der Methode nach Oberhausen wird ein begrenzter Körperabschnitt der vorderen Schulter mit seiner Muskelmasse, verschiedenkalibrigen Gefäßen sowie dem Abschnitt der Lungenspitze als repräsentativ postuliert (138). Dies hat sich als richtig erwiesen. Im Gegensatz zum Oberkörper, wo der vasale Raum überbewertet wird, oder beispielsweise zum Bein, das den extrazellulären Raum überbewertet, hat sich die Muskelmasse des Schultergürtels und der Thoraxwand mit den dortigen Gefäßen und dem kleinen Anteil des Lungenoberfeldes als repräsentatives Kompartiment für den Verteilungsraum der Meßsubstanz bezüglich vasalem gegenüber extravasalem Prozentanteil erwiesen (138).

Pfeifer et al. (138) entwickelten das Modell einer "nicht abgeschirmten Körperteilmessung" aus verschiedenen Gründen:
Das Einkammermodell ging schon in seinem Postulat der homogenen Verteilung eines nierenpflichtigen Radiopharmakons einen falschen Weg.
Das offene Zweikammermodell schränkt seine Anwendbarkeit durch die Annahme zweier dynamisch instabiler Kompartiments, von denen nur das intravasculäre bestimmbar ist, wegen der daraus resultierenden Ungenauigkeit ein. Die Methode nach Oberhausen, die teilabgeschirmte Ganzkörpermessung, schafft ein praktisch anwendbares Prinzip. Die Anordnung ist jedoch aufwendig.
Die von Pfeifer in Anlehnung an Oberhausen eingeführte Abwandlung zur "nichtabgeschirmten Körperteilmessung" ersetzt die Messung der Akti-

vität des Restkörpers durch die eines als repräsentativ angenommenen Körperteilbereiches. Der Abstand von der Niere ist so groß, daß eine Strahlungsüberlagerung nicht eintritt. Die Ermittlung der Clearance erfolgt in Anlehnung an das Modell von Oberhausen aus einer Gewebe- bzw. Plasma-Aktivitätsabfallkurve graphisch bzw. semiquantativ im slope-Verfahren.

Dieses Modell der Clearance-Bestimmung ist nicht an die Verwendung bestimmter Radiopharmaka gebunden. Deshalb können Substanzen eingesetzt werden, deren nephrophysiologisches Verhalten dem herkömmlicher Standard-Testsubstanzen entspricht.

2.2.3.1.3 Mathematische Ableitung

Die pro Zeiteinheit durch das Speicherorgan aus dem Plasma extrahierte Substanzmenge ist proportional der im Plasma (noch) erhaltenen, d.h.

I) $\left(\frac{dm}{dt}\right)_{\text{Speicherorgan}} = a \cdot m_{Pla}$

(m_{Pla} = Substanzmenge im Plasma
a = Proportionalitätsfaktor)

Gemäß der Formel Konzentration = Masse/Volumen gilt

II) $m_{Pla} = Con_{Pla} \cdot Vol_{Pla}$

(Con_{Pla} = Plasmakonzentration
Vol_{Pla} = Plasmavolumen der Substanz)

II in I ergibt

III) $\left(\frac{dm}{dt}\right)_{\text{Speicherorgan}} = a \cdot Con_{Pla} \cdot Vol_{Pla}$

Für die Clearance als das pro Zeiteinheit von einer Substanz gereinigte Plasmavolumen ergibt sich

IV) $Clear = a \cdot Vol_{Pla}$. (Clear = Clearance)

$$\text{IV in I)} \quad Clear = \frac{\left(\frac{dm}{dt}\right)_{Speicherorgan}}{Con_{Pla}}$$

Verwendet man nun eine Substanz, wie 131-Jod-Hippuran, die nur in einem Organ gespeichert wird, so ergibt

$$\text{V in IV)} \quad Clear = \frac{-\left(\frac{dm}{dt}\right)_{Restorganismus}}{Con_{Pla}}$$

Für die Berechnung der Clearance aus der letzten Formel wird Con_{Pla} ermittelt nach der Gleichung

$$\text{VI)} \qquad Con_{Pla} = \frac{z}{n \cdot b \cdot c \cdot Vol_{Pla}}$$

(z = Impulsrate des auf 4 ml aufgefüllten Plasmas
n = Impulsrate der injizierten Radioaktivität
b = spezieller Zerfallkoeffizient

c = Empfindl.-Koeffizient = $\frac{\text{Empfindlichkeit des Bohrloches}}{\text{Empfindlichkeit der Körpersonde}}$

Vol_{Pla} = Volumen des (bei z gemessenen) abpipettierten und dann (ggfls.) auf 4 ml aufgefüllten Plasmas)

Die Impulsraten der injizierten Radioaktivitäten werdem durch Messung des in der Injektionsspritze befindlichen 131-Jod-Hippurans vor bzw. nach der Injektion unter einer Körpermeßsonde im Abstand von 20 cm liegend bestimmt.

Nach Verteilung der Radioaktivität im Organismus hat nach einer Blutentnahme das aus dem Vollblut abzentrifugierte und abpipettierte Plasma nur noch die weitaus geringere Impulsrate z. Wegen des geringen Wertes des Quotienten z : n, der die Konzentrationsverdünnung des Hippurans im Organismus ausdrückt, kann die Impulsrate z nicht mehr unter der Körpermeßsonde, sondern nur noch im wesentlich empfindlicheren "Bohrloch" gemessen werden. Aus meßgeometrischen Gründen muß in das Bohrloch immer genau 4 ml Flüssigkeit eingebracht werden, die ggf. durch destilliertes Wasser zu ergänzen sind. Für den Empfindlichkeitskoeffizienten c des Bohrloches gegenüber der Körpersonde sind regelmäßige Nacheichungen nötig.

Aus der Blutaktivitätsabfallkurve erhält man durch numerische Differenziation die erste Ableitung und damit den Wert für dm/dt zum Zeitpunkt der Blutentnahme.

Graphisch kann man sich dies gemäß Abbildung 3 erklären.

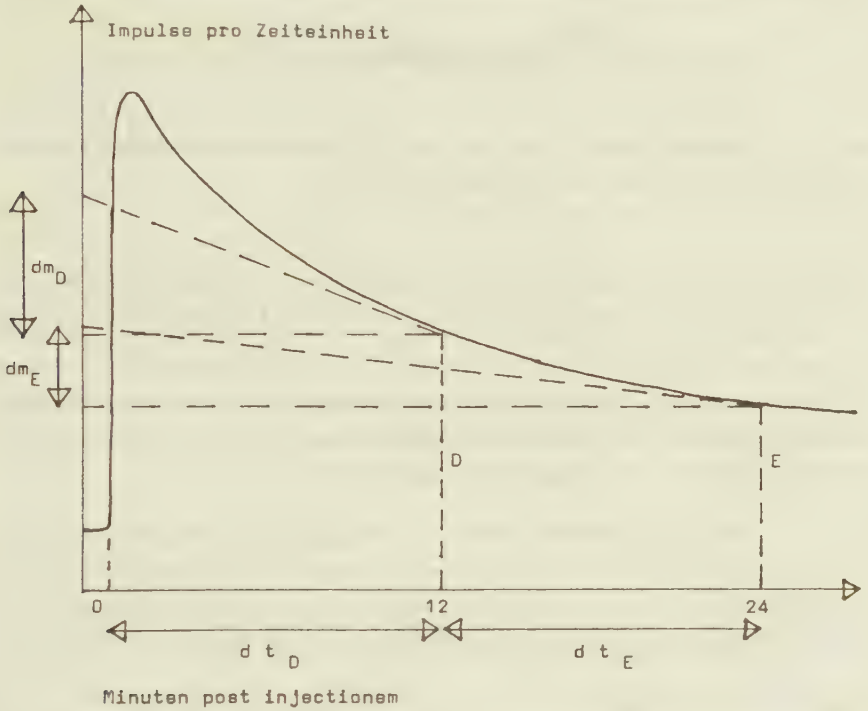


Abb. 3: Graphische Darstellung zur Bestimmung des Quotienten dm/dt aus der Plasma-Aktivitäts-Abfallkurve nach Oberhausen

dm_D = Abfall der Plasma-Radioaktivität zwischen 0 und 12 Minuten post injectionem
dm_E = Abfall der Plasma-Radioaktivität zwischen 12 und 24 Minuten post injectionem

In der Praxis wird die Steigung der Blutaktivitätsabfallkurve zum Zeitpunkt der Blutentnahme freilich mittels der sog. Oberhausen-Tabelle ermittelt. Für eine Blutentnahme, die z. B. zwischen den Zeitpunkten 12 Minuten und 24 Minuten nach Injektion der Radioaktivität stattfindet, müssen die Höhen der Retentionskurven zum Zeitpunkt 12 Minuten = D und 24 Minuten = E bekannt sein. Aus diesen beiden Höhen wird der Quotient E/D gebildet. Zu dieser Verhältniszahl kann in der Oberhausen-Tabelle die für den jeweiligen Zeitpunkt der Blutentnahme zwischen 12 und 24 Minuten post injectionem zugehörige Steigung der Retentionskurve, also dm/dt abgelesen werden.

Danach kann man die Clearance errechnen gemäß der Formel

$$Clear = \frac{\left(\frac{dm}{dt}\right)_{Restorganismus} \cdot n \cdot b \cdot c \cdot Vol_{Pla}}{z}$$

Dies ist dieselbe Formel, die man erhält, wenn man die obige Formel VI in die obige Formel IV einsetzt.

2.2.3.2 Korrelation der Clearance von Jod-131-Hippuran mit der Standard-Clearance von Para-Amino-Hippursäure (=PAH)

Die Korrelation der Clearance von Jod-131-Hippuran mit der Standard-Clearance von PAH ist durch den Korrelationsfaktor von 0,86 belegt. Oberhausen erhielt die Regressionsgerade

Jod-131-Hippuran-Clearance = 26 ∓ 0,86 · PAH-Clearance

Als Normalwerte für die PAH-Clearance zweier menschlicher Nieren werden 638,6 ∓ 84,5 ml/min/1,73 m^2 Körperoberfläche (=KOF) angegeben (44). Die Jod-131-Hippuran-Clearance-Werte einer Niere betragen bei

normalen Verhältnissen	322 ml/min/1,73m^2 KOF
akuten Abstoßungskrisen	177 ml/min/1,73m^2 KOF
leichten chronischen Abstoßungen ohne erkennbare Progredienz	187 ml/min/1,73m^2 KOF
schweren chronischen Abstoßungen	63 ml/min/1,73m^2 KOF (139).

Die Jod-131-Hippuran-Clearance entspricht also dem effektiven renalen Plasmafluß (=ERFP) und stellt ein indirektes quantitatives Maß der tubulären Sekretion dar (15,17,26,31,50,52,180,189). Infolgedessen gilt sie bei fortgeschrittener Einschränkung der Nierenfunktion ebenso wie die PAH-Clearance nicht mehr als Maß der Durchblutung (189). Es ist jedoch ungeklärt, ob die Einschränkung der Clearance primär hämodynamisch ist oder Folge einer tubulären Funktionsschädigung (189).

Daß die Clearance-Bestimmung mittels Radioindikatoren gegenüber der mit PAH wechselhaft kleiner ausfällt, wird auf die unterschiedliche Plasmaproteinbindung von freiem Jodid geschoben. (51).

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material: Versuchstiere und ihre Vorbehandlung

3.1.1 Versuchstiere

3.1.1.1 Spender: (Silber-)Füchse bzw. Dingos

Als Nierenspender dienten Rot- und Silber-Füchse (vulpes vulpes), für das Hundekollektiv T (siehe unten) nur Silberfüchse, beiderlei Geschlechts, mit einem mittleren Gewicht von 4 kg bzw. 8 kg. Auf das Hundekollektiv KDB (siehe unten) wurden Nieren von Dingos (canis dingo) in modifizierter Operationstechnik (siehe unten) transplantiert.

3.1.1.2 Empfänger: Beagles

Nierenempfänger waren Beagles beiderlei Geschlechts mit einem mittleren Gewicht von 10,5 kg. Hunde der Rasse Beagle haben sich als besonders geeignet bei der Transplantation von Fuchsnieren und Dingonieren wegen folgender Vorzüge erwiesen:
bereits vorliegende tabellarische Reihenuntersuchungen über Blutbilder und Serumwerte (1,199), hochgradige Inzucht mit einem daraus resultierenden homogenen Empfängertierspektrum (170).
Das Größenverhältnis Fuchs-Beagle mit den Schwierigkeiten, die Transplantationsgefäße mit den Empfängergefäßen zu anastomosieren, konnte durch die Operationstechnik bei der Transplantation kompensiert werden.
Der langlebige Hund Nr. 12 im Kollektiv KDB war ein Schäferhund-Bastard.

3.1.1.3 Genetische Merkmale des Systems Fuchs-Hund bzw. Dingo-Hund

Das Schicksal xenogener (heterologer) Transplantate und die Prognose für deren Überlebenszeit hängen weitgehend vom zoologischen Verwandschaftsgrad bzw. der phylogenetischen Disparität zwischen Spender und Empfänger ab (21,30,34,65,71,101,158).
Nur eng verwandte Systeme können erfolgreich verwendet werden, z. B. zur species Hund eng verwandte Tiere wie Dingo, Wolf, Fuchs, Schakal, wenn lange Überlebenszeiten angestrebt werden (21,34,35,36,71,135,153, 158,159,174,184).
Versuche zur Wirksamkeit einer immunsuppressiven Therapie in xenogenen (heterologen) experimentellen Transplantationssystemen wurden bis jetzt u. a. in den Systemen Pavian-Mensch, Wolf-Hund, Dingo-Hund und Fuchs-Hund durchgeführt (32,33,35,153,158,174,184).
Es gibt eine Reihe genetischer Marker, mit deren Hilfe sich das Verwandtschaftsverhältnis von Fuchs und Hund näher definieren und zu demjenigen von Schimpanse und Mensch in Beziehung setzen läßt, wobei man jedoch die Erkenntnisse, die man aus dem System Fuchs-Hund gewinnt, nur mit der bei allen tierexperimentellen Untersuchungen gebotenen Skepsis auf das System Schimpanse-Mensch übertragen wird können.

Studien über die genetische Differenz Hund-Fuchs ergaben typische Unterschiede in den genetischen Merkmalen, wie in Karyotypen und in Chromosomenanzahlen, SD- und LD-Antigenen, Wanderungsgeschwindigkeit der Lymphocyten, Serum-Proteinen und Erythrocyten-Isoenzymen (21,32,68,132, 184).
Angesichts der eindeutigen Histokompatibilitätsunterschiede handelt es sich bei der Spender-Empfänger-Kombination Fuchs-Hund um ein echtes xenogenes (heterologes) System.

Hund und Dingo hingegen zeigten in den Untersuchungen der Karyotypen und Seren eine große Übereinstimmung in den gestesteten Merkmalen. Nach diesen Ergebnissen können die Transplantationen im System Dingo-Hund nicht als xenogen (heterolog) bezeichnet werden.
Um die Species-Unterschiede aus der zoologischen Klassifizierung zu berücksichtigen, wurde die Bezeichnung "semixenogen" eingeführt. Die Transplantationsergebnisse entsprechen vollkommen denen im allogenen (homologen) System.

3.1.2 Operation

Bei den Füchsen wurden über einen medianen Bauchschnitt die Nieren freipräpariert und nach Abbinden aller Seitenäste über- und unterhalb der arteriae und venae renales die aorta abdominalis und die vena cava inferior mobilisiert. Die Ureteren wurden in ihrem Verlauf dargestellt und mobilisiert. Dabei verblieb an jedem Harnleiter ein Blasen-patch, d. h. ein Stück Harnblase rund um das orificium ureteris. Dann wurden aorta abdominalis und vena cava oberhalb der Abgänge der Nierengefäße ligiert und distal, kurz vor der Teilung der Gefäße durchtrennt. So wurde das Präparat wurde "en bloc" entnommen und sofort mit Perfusionslösung blutleer gespült und gekühlt.

Die Beagles wurden beidseitig nephrektomiert; in der fossa iliaca wurden über einen paramedianen Hautschnitt rechts die Peritonealhöhle eröffnet, die Iliacalgefäße aufgesucht und dargestellt. Bei der Implantation der paarigen Nieren wurde dann zwischen der distalen aorta abdominalis des Transplantats und der arteria iliaca des Empfängers eine End-zu-End- und zwischen der distalen vena cava des Transplantats und der vena iliaca des Empfängers eine End-zu-Seit-Anastomose durchgeführt.

Im Gegensatz zur "en bloc"-Transplantation der Fuchsnieren wurden die Dingonieren als unilaterale heterotope Nierentransplantationen durchgeführt (KDB, s.u.). Im Falle KDB 12 erfolgte die Transplantation auf einen Schäferhund-Bastard.

Während der Anastomosierung wurden die Nieren mit Kühlkissen auf möglichst niederen Temperaturen gehalten, um durch die kalte Ischämie die Schädigung der Nieren relativ gering zu halten. Die warme und kalte Ischämie betrug im Mittel 54 $\mp$ 2,1 Minuten. Die beiden Ureteren des Nierentransplantats wurden an zwei nicht zu dicht aneinander liegenden Stellen durch die seitliche Wand der Empfängerblase eingezogen, so daß die Blasenpatches in die Empfängerblse hineinhingen und an der serosa der Blase mit mehreren Stichen fixiert. Nach Verschluß der Empfängerblase und optimaler Lagerung der Nieren im Bauchraum, d. h. ohne Torsion des "en bloc"-Präparates, wurde die Bauchdecke schichtweise verschlossen.

3.1.3 Immunsuppressive Vorbehandlung

3.1.3.1 mit Anti-Makrophagen-Serum (=AMS) (Hunde MKFHB)

Aus Hunden wurde ein Peritoneal-Exsudat gewonnen, dessen zentrifugiertes und gewaschenes Zell-Sediment einen hohen Anteil an Makrophagen hatte und mit dem ein Pferd immunisiert wurde. Aus dessen Serum wurde gebrauchsfertiges Anti-Makrophagen-Serum (=AMS) hergestellt (37,54).

Die Rolle der Makrophagen bei der akuten zellulären Abstoßungsreaktion ist noch nicht eindeutig geklärt (6,8,59,61,62,120,124,133,178, 200). Diskutiert wird eine Beteiligung am afferenten wie am efferenten Schenkel der Immunantwort (3,55,60,61,62,134,161). Jedenfalls konnte eine antilymphocytäre Aktivität für die Potenz des AMS ausgeschlossen werden, so daß man annimmt, daß Lymphocyten und Makrophagen unterschiedliche Antigene besitzen (116,124).
Da die Bedeutung der Makrophagen mit der Immunogenität des Antigens wachsen soll und da es sich bei den im System Fuchs-Hund wirksamen Antigenen aufgrund ihrer xenogenen Herkunft um relativ starke Antigene handelt, wäre die Wirksamkeit von AMS in diesem System auch theoretisch untermauert (95).

3.1.3.2 ohne Immunsuppression (Hunde KDB)

Bei der zoologisch näher verwandten Kontrollgruppe der Transplantationen von Dingo-Nieren auf Beagles wurde keine Immunsuppression durchgeführt. Hierbei war, wie schon oben erwähnt, der Versuchshund KDB 12 als Empfänger kein Beagle, sondern ein Schäferhund-Bastard, der, wie genauere Histokompatibilitäts-Untersuchungen zeigten, mit seinem Spender besonders nahe verwandt war.

3.1.3.3 mit Anti-Lymphocyten-Globulin (=ALG) und Prednisolon nach Induktion einer Immuntoleranz (Hunde T)

Zur Herstellung des xenogenen ALG wurden von mischrassigen Hunden über eine Ductus-thoracicus-Drainage Lymphocyten zur Immunisierung eines Pferdes gewonnen. Aus dem so erhaltenen Anti-Lymphocyten-Serum (=ALS) wurden die Globuline isoliert und zu einer Kochsalzlösung aufgeschwemmt (111). Die prospektiven Empfänger erhielten am 9. präoperativen Tag 10 mg, am 6. präoperativen Tag 30 mg aggregatfreies Pferde-IgG, und ab dem 3. Tag vor der Transplantation täglich 20 mg ALG und 10 mg Prednisolon, jeweils pro kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Bei beginnenden Abstoßungskrisen wurden die ALG- und die Prednisolon-Dosen auf das Doppelte erhöht.

ALG erwies sich im Rahmen der Allotransplantation als eines der wirksamsten Immunsuppressiva. Der genaue Wirkungsmechanismus ist bis heute nicht völlig geklärt (24,42,58,64,70,88,90,103,111,117,145,153, 168,174,185,188,191,192,210).
Die meisten unerwünschten Nebenwirkungen sind Ausdruck einer Sensibilisierung, d. h. Antikörperbildung gegen das Fremdprotein. Außerdem beeinflußt die Antikörperbildung gegen ALG gleichzeitig die Wirksamkeit von ALG im negativen Sinne (5,19,20,22,25,39,103,111,112,146, 147,148,162,181,209). Zur Wirkungsverbesserung von ALG bieten sich u. a. die Induktion einer Immuntoleranz gegen das xenogene (heterologe) Globulin an (10,11,22,28,81,82,83,84,93,104,106,108,109,110, 121,122,129,149). Bei unseren Transplantations-Empfängern sollte die Induktion einer Immuntoleranz gegen ALG eine Sensibilisierung gegen dieses Fremdprotein verhindern. Diesem Ziel diente die Gabe von Pferde-IgG (13,39,43,46,47,48,49,81,83,87,99,100,102,104,105,107,108,149, 163,183,208).

Für die Klinik stehen die Corticosteroide im Zentrum jeder immunsuppressiven Therapie (91). Ihre genaue molekularbiologische Wirkung ist bis heute noch nicht gesichert (12,41,53,58,88,98,202,211). Corticosteroide in Kombination mit ALG dürften die Gefahren der Fremdserumtherapie vermindern. Wichtig ist, daß dadurch die Dosis der Corticosteroide niedrig gehalten werden kann, was die infektiös bedingte Letalität vermindert (183).

3.2 Methodik: Meß-Anordnung und -Durchführung

3.2.1 Meßgeräte

3.2.1.1 Körpersonde mit Linienschreibern

Die radioaktive Strahlung des Radiopharmakons kann gemessen werden mit einem Strahlendetektor, der auf die Körperoberfläche ausgerichtet wird, und der alle die Strahlung mißt, die sich innerhalb der durch die Diskriminatoreinstellung (auch Fenster genannt) vorgegebenen Wellenlängen, ausgedrückt in keV, befindet (siehe Abb. 1 Seite 10), und die den Strahlendetektor unter dem für diesen spezifischen Winkel trifft (siehe Abb. 5 c Seite 31).
Die den 2-Zoll-Scintillations-Kristall erreichenden energiereichen Strahlen werden über einen Impulshöhen-Analysator einem Linienschreiber Fa. Picker zugeleitet (siehe Abb. 5 d Seite 31), der eine Linie mit einem der gemessenen Energie proportionalen Ausschlag schreibt (siehe Abb. 4 und vgl. Abb. 3 Seite 14).
Unter dieser Voraussetzung ist die Höhe des Kurvenausschlages dem Quadrat des Abstandes der Strahlungsquelle umgekehrt proportional.
Die Schreibweise der Kurvenlinie kann durch Empfindlichkeit, Papiervorschub und Trägheit gesteuert werden.

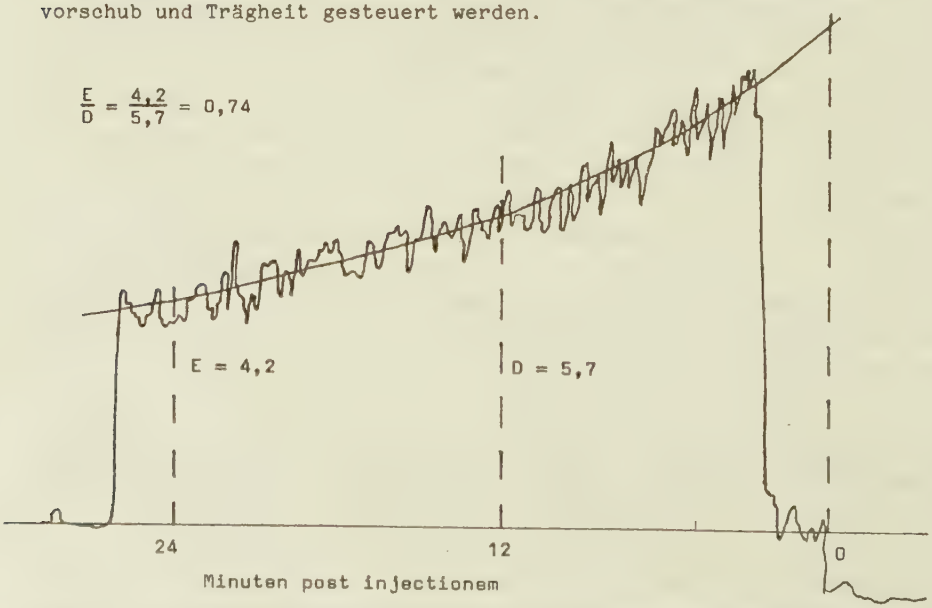


Abb. 4: Teilkörper-Aktivitäts-Abfall-Kurve, gemessen über die Körpersonde, geschrieben mit dem Linienschreiber Picker
Hund T 15 am 3. postoperativen Tag

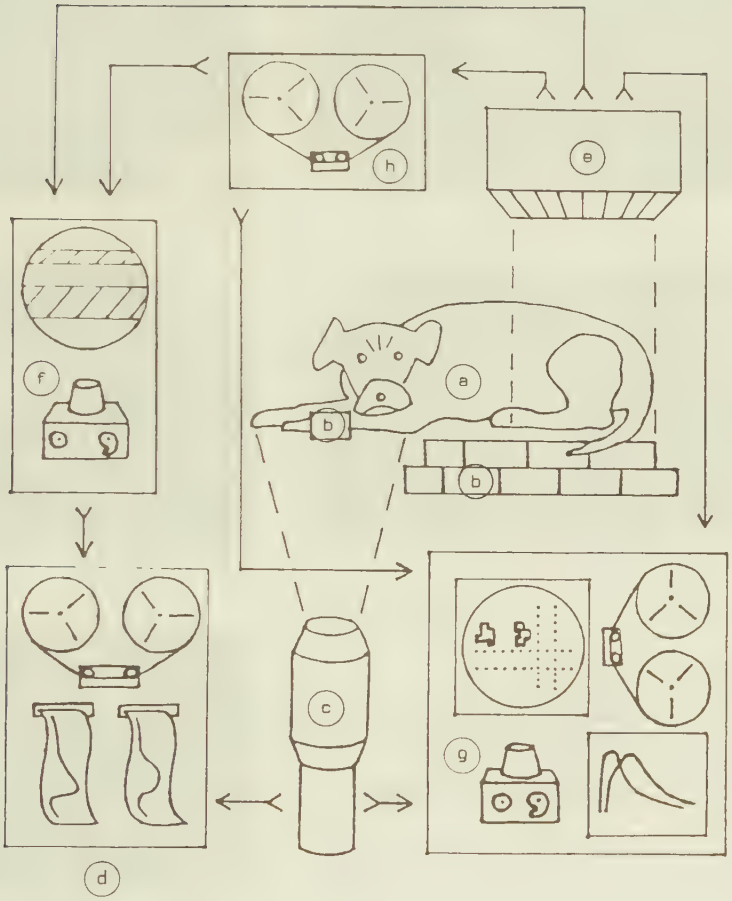


Abb. 5: Meßgeräte-Anordnung

a) Versuchstier
b) Bleiabschirmung der Körpermeßsonde gegenüber Injektionsstelle und Nieren-Blasen-Region für die Teilkörperaktivitätsmessung
c) Körpermeßsonde
d) Doppel-Linienschreiber Picker
e) Anger-Scintillations-Kamera-Meßkopf
f) Kontrollstand zur Anger-Kamera mit Oscilloscop für Einstellung der "regions of interest" und Schwarz-Weiß-Polaroid-Kamera
g) Auswertungs-System Intertechnique mit Schwarz-Weiß-Polaroid-Kamera und mit mehrfarbigem Linienschreiber
h) Video-Aufzeichnungs-Gerät

Abb. 6: Hund T 15 ("gute Nierenfunktion - Abstoßung") am 3. postoperativen Tag (mit sehr guter Nieren- und Blasen-Funktion)

Abb. 6 a-d: Scintigraphie-Fotos

Abb. 6 a:
2. Minute post injectionem

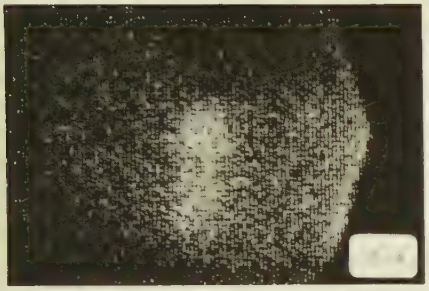
Abb. 6 b:
6. Minute post injectionem

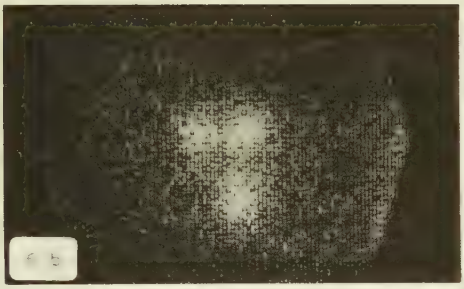
Abb. 6 c:
12. Minute post injectionem

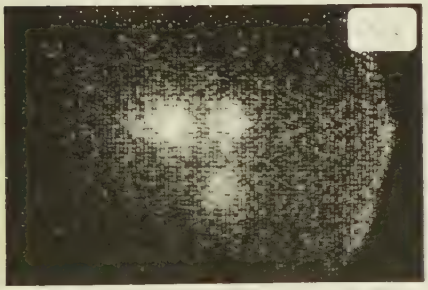
Abb. 6 d:
20. Minute post injectionem

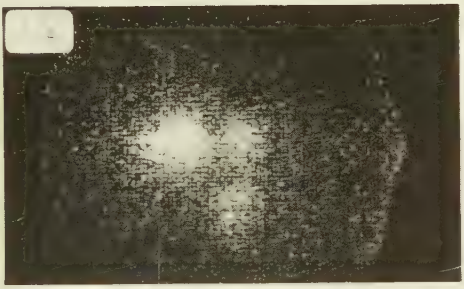
Abb. 6 e, f + g:
cumulatives Bild mit Markierung der Regionen
1: Niere
2: Niere
3: Körperuntergrund
4: Blase

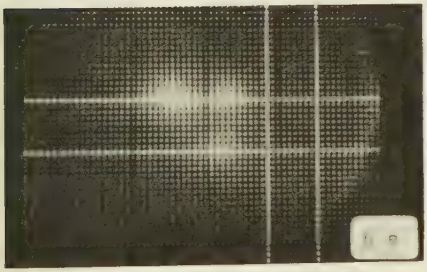
Abb. 6 h:
Zeit-Aktivitäts-Kurven über die Regionen laut Abb. 6 f

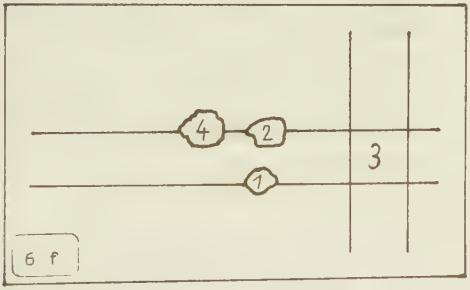


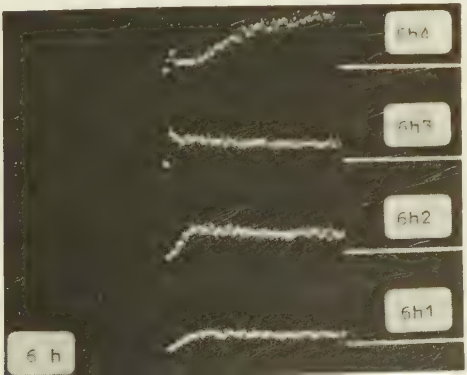









4
2
3
1


6h4
6h3
6h2
6h1

Auf getrenntem Wege können die Impulse auch dem anderen Auswertungs-System Fa. Intertechnique (siehe Abb. 5 g Seite 31) zugeleitet werden.

3.2.1.2 Anger-Scintillations-Kamera

Die Anger-Kamera (siehe Abb. 5 e Seite 31) besteht aus einem Natrium-Jod-Scintillations-Kristall mit einem Durchmesser von 13,5 Zoll. Dieser absorbiert Gamma-Quanten, nachdem sie einen speziell für Jod 131 geeigneten High-Energy-Vielloch-Kollimator durchsetzt haben, der nur Strahlen eines leicht divergenten Strahlenbündels mit scheinbarem Ausgangspunkt im Schnittpunkt seiner Lochlängsachen durchläßt. An der Stelle der Absorption entsteht ein Lichtblitz, der von 18 über die ganze Kristallfläche angeordneten Fotomultipliern auf geometrischem Wege lokalisiert, in eine seiner Lichtintensität proportionale elektrische Spannung umgewandelt und auf Oscillographen übertragen wird. Die Oscillographen (siehe Abb. 5 f Seite 31) können die gesamten Lichtimpulse während einer vorwählbaren Belichtungszeit sammeln oder eine gewisse Zeit lang nachleuchten lassen, so daß ein sich ständig langsam wandelndes und den tatsächlichen Einstrahlungsverhältnissen kurzzeitig hinterherhinkendes Leuchtbild entsteht. Das Oscillographenbild kann mit einer Polaroid-Schwarz-Weiß-Sofortbild-Kamera (siehe Abb. 5 f Seite 31) abfotografiert oder cinematographisch fortlaufend dem Auswertungssystem Intertechnique überspielt werden. (siehe Abb. 5 g Seite 31).

3.2.1.3 Auswertungs-System Fa. Intertechnique

Das Auswertungssystem (Fa. Intertechnique) (siehe Abb. 5 g Seite 31) kann die ihm zugeleiteten Impulse in 4096 Kanälen aufnehmen. Bei einer Darstellung dieser Kanäle in einer Anordnung von 64 x 64 auf einem Oscillographen kann man ein dem Scintigramm der Anger-Kamera entsprechendes Bild (siehe Abb. 6 e Seite 33) erhalten. Wenn das System beispielsweise die ihm zugeleiteten Impulse jeweils 6 Sekunden sammelt und dieses 6-sekündliche kumulative Bild auf dem Oscillographen wiedergibt und auf einem Magnetband sequentiell speichert, ehe es das nächste akkumuliert, kann bei einer Abfolge von 300 Bil-

dern zu je 6 Sekunden eine Untersuchung von 1800 Sekunden = 30 Minuten lang laufen. Nach dem ersten aufzeichnenden Durchgang, der am Schluß ein akumulatives Bild über den ganzen Untersuchungsverlauf zu geben vermag, kann der Verlauf der Radioaktivität über die Untersuchungszeit hinweg für eine bestimmte interessierende Region in einem Kurvendiagramm aufgezeichnet werden. Dazu kann zunächst die interessierende Region als Rechteck durch Numerierung der einzubeziehenden senkrechten und waagrechten Kanäle abgesteckt (Abb. 6 f 3 und g Seite 33) oder als Gebilde von beliebiger, auch nicht zusammenhängender Form durch einen Light-pen markiert werden (Abb. 6 f 1,2,4 und g Seite 33). Bei einem nochmaligen Durchlauf des Magnetbandes wird für diese Region dann die Zeit-Radioaktivitätskurve in Diagrammform am Oscillographen aufgespielt (Abb. 6 h Seite 33). In einem einzigen Durchgang ist dies für vier Regionen gleichzeitig (Abb. 6 f 1,2,3,4 und h 1,2,3,4 Seite 33), bei entsprechend vielen Wiederholungen für beliebig viele Regionen möglich. Die Regionen können nach Anzahl ihrer Kanäle und ihrer Impulsanzahlen abgefragt werden, wodurch eine Vergleichbarkeit der Impulsdichte verschiedener Regionen möglich ist, z. B. die des radioaktivitätsspeichernden Organs gegenüber der des Körperuntergrundes (Abb. 6 f 1 gegenüber f 3 Seite 33). In das Auswertungssystem können auch die Impulse z. B. der oben beschriebenen Körpersonde eingeleitet werden, um diese ebenfalls mit dem komfortablen System auswerten zu können. Eine Dokumentation kann erfolgen mittels einer auf dem Oscillographen angesetzen Polaroid-Kamera (Abb. 5 g Seite 31 ergibt Abb. 6 h Seite 33) oder über einen angeschlossenen, mehrfarbigen Linienschreiber (Abb. 7 Seite 37, Regionen 1,2,3,4 entsprechen Abb. 6 h 1,2,3,4 Seite 33).

3.2.2 Meßdurchführung

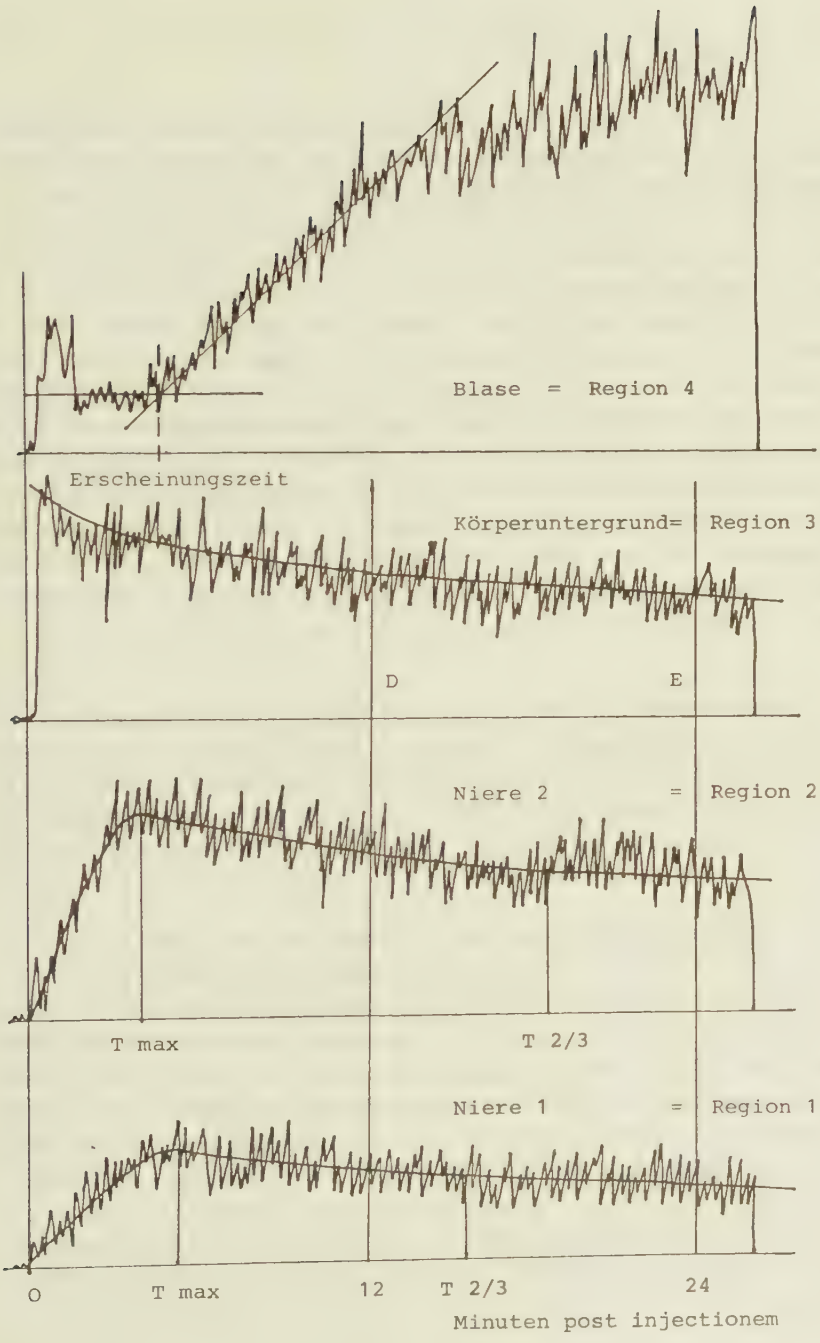
Die Impulsraten des injizierten Radio-Jod-Hippurans wurden mit einem Twin-Scaler unter einer Körpermeßsonde als Differenz der Impulsraten der Spritze vor bzw. nach der Injektion gemessen. Zur Durchführung der Blut-Clearance wurden dem Hund ca. 10 ml Blut aus der der Injektion entgegengesetzten Extremität bzw. kontralateralen Halsvene in einem Zeitraum zwischen 12 und 24 Minuten nach der Injektion entnommen, heparinisiert, 10 Minuten lang zentrifugiert, um vom Überstand 4 ml

Serum zu erhalten, das bei geringeren Mengen mit destilliertem Wasser auf 4 ml aufgefüllt werden mußte, um den geometrischen Anforderungen der Messung im "Bohrloch" zu entsprechen (siehe auch 2.2.3.1.3). Wenige Sekunden vor der Injektion von 50-100 mikro-Curie Jod-131-Hippuran in eine der Venen der Vorderläufe bzw. eine Halsvene wurden die Meßgeräte gestartet, um eine vergleichbare Null-Linie zu erhalten. Die mit der Polaroid-Kamera fotografierten Sequenz-Scintigramme fertigten wir im Abstand von anfangs 2, ca. ab der 8. Minute von 4 Minuten mit einer durchschnittlichen Belichtungszeit von 100 Sekunden an. Parallel dazu lief die Überspielung in das System Intertechnique. Die Länge der Untersuchung richtet sich nach dem Befund und wurde bei Darstellung der transplantierten Organe bis zur 24. Minute ausgedehnt (siehe Clearance-Berechnung 2.2.3.1.3 Seite 23).

Für eine vergleichende Kurvenanalyse sind konstante Untersuchungsbedingungen und eine konstante Meßgeometrie unerläßlich. So war genau auf die Lage und den Hydrationszustand der Tiere, die Menge an applizierter Radioaktivität, Art und Lokalisation der Scintillationszähler zu achten. Der Meßkopf der Anger-Kamera wurde einige Zentimeter über dem Hund auf die Nieren und die Blase eingestellt. Die Ebene des transplantierten Nierenblocks und der Blase soll möglichst parallel zur Kollimatorebene zu liegen kommen und dabei samt einem möglichst großen Areal des repräsentativen Untergrundes von nicht radioaktivitätspeichernden Gewebe vollständig abgebildet werden (Abb. 5 a und e Seite 31 und Abb. 6 e Seite 33).

Zur Messung der Radioaktivitäts-Abfallkurve des nicht radioaktivitätanreichernden Untergrundes richteten wir die Körpersonde auf den Vorderteil des Hundes, dessen Hinterteil mit den aktivitätsspeichernden Organen Nieren und Blase, sowie dessen Injektionsstelle gegenüber der Meßsonde mit Bleiziegeln abzuschirmen war. Um die Bewegungsunruhe des Versuchstieres weniger ins Gewicht fallen zu lassen, wurde die Sonde in einigem Abstand postiert (Abb. 5 a,b,c Seite 31).

Abb. 7: (siehe Seite 37)
Zeit-Radio-Aktivitäts-Kurven über den Regionen von 2 Nieren, Blase und Körperuntergrund, entsprechend Abb. 6 h Seite 33


Blase = Region 4
Erscheinungszeit
Körperuntergrund= Region 3
D
E
Niere 2 = Region 2
T max
T 2/3
Niere 1 = Region 1
O
T max
12
T 2/3
24
Minuten post injectionem

3.3 Eigene Meßergebnisse

Entsprechend der Beschreibung unter 2.2 konnten wir aus der Kamera-Sequenz-Scintigraphie (=KSS) die Morphologie der radioaktivitätsanreichernden Organe mit ihren zeitlichen Phasen der Anreicherung, des Transportes und der Ausscheidung beobachten. Diesen entsprachen im Radio-Isotopen-Nephrogramm (=RING) die Phasen I, II und III, die in ihrer Zusammenschau den Typ des RING ergaben. Die Exkretion von Aktivität in die Blase konnten wir im Radio-Isotopen-Cystogramm (=RIC) an dessen Ansteigen naturgemäß etwas früher erkennen als die Ablagerung von Radioaktivität in den Scinti-Fotos der KSS. Die Radio-Jod-Hippuran-Clearance errechneten wir wie beschrieben aus der Radioaktivitäts-Körper-Abfall-Kurve, die zusammen mit dem RING aufgezeichnet wurde. Vom Institut für experimentelle Chirurgie wurden uns die am jeweiligen Untersuchungstage gemessenen Werte des Serum-Kreatinins und des Serum-Harnstoffes zur Verfügung gestellt. Die Sektionen bzw. histologischen Untersuchungen wurden vom Pathologischen Institut der Universität München durchgeführt.

Alle Meßergebnisse der laborchemischen und nuklearmedizinischen Parameter sind in den folgenden Tabellen in ihrem postoperativen Verlauf unter Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen aufgeführt, wobei die Abkürzungen der Parameter und die Bedeutung der Symbole für alle Tabellen in der gemeinsamen Legende (Seite 39) erklärt sind.

Da zum jeweiligen postoperativen Zeitpunkt nur die Meßwerte der jeweils noch überlebenden Versuchstiere in die Berechnung eingingen, können die arithmetischen Mittelwerte nach Wegfall der verstorbenen Versuchstiere eine durchschnittlich bessere Nierenfunktion repräsentieren als unter Einbeziehung der meist stark urämischen vor ihrem exitus stehenden Versuchstiere mit schlechter Nierenfunktion. Diese statistische Werte-Verbesserung durch positive Auslese entspricht dann keiner Besserung der Nierenfunktion des einzelnen Versuchstieres, etwa im Sinne einer Erholung nach einer Schockniere. Daher ist die Anzahl der zum Anfang und Ende des jeweiligen postoperativen Zeitraumes noch überlebenden Versuchstiere in der jeweiligen Tabelle angegeben.

Legende zu den Tabellen
der laborchemischen und nuclearmedizinischen Parameter

p.o. Tage	post-operative Tage
übl. Hunde	Anzahl der überlebenden Hunde. Gegebenenfalls gibt die 1. Zahl die Anzahl der überlebenden Hunde zu Beginn, die 2. Zahl die Anzahl am Ende des entsprechenden postoperativen Zeitraumes wieder.
n	Anzahl der Messungen bzw. Untersuchungen
x	Meßwert
$\bar{x}$	Mittelwert
$\pm s$	Standardabweichung
S-Kreat	Kreatinin im Serum in mg/dl
S-NH	Harnstoff im Serum in mg/dl
KSS + Morph.	Kamera-Sequenz-Scintigraphie und Morphologie
Anreich	Anreicherung
Transp	intrarenaler Transport
Aussch	Ausscheidung
RING-Typ	Radio-Isotopen-Nephrogramm-Typ
RING-Ph	Radio-Isotopen-Nephrogramm-Phasen
I	RING-Phase I
II	RING-Phase II
III	RING-Phase III
Blase-Ku	Zeit bis zum Erscheinen von Radioaktivität in der Blase auf der Radio-Isotopen-Cystogramm (RIC)-Kurve
Blase-Bi	Zeit bis zum Erscheinen von Radioaktivität in der Blase auf den Bildern der Scinti-Photos
Clear	Radio-Jod-131-Hippuran-Clearance in ml/min
+	als vorhanden festgestellt
(+)	mit Einschränkungen als vorhanden festgestellt
(-)	kaum vorgefunden
-	nicht vorgefunden
Norm, No	RING vom Normal-Typ
Akku, Ak	RING vom Akkumulations-Typ
Nephr, Ne	RING vom Nephrektomie-Typ
part, p	partiell
tot, t	total

In die Berechnung der durchschnittlichen Blasenerscheinungszeit geht eine schlechte Exkretionsleistung der Niere mit einer langen Zeit bzw. als Nichterscheinen von Aktivität in der Blase ein. Im letzteren Falle ist eine Berücksichtigung mit einem unendlichen Wert rechnerisch nicht möglich, eine Außerachtlassung jedoch würde den Gesamteindruck verfälschen. Hier wurde daher die besonders lange Blasenerscheinungszeit von 20 min. eingesetzt, wonach meistens auch bei sehr verzögert exzernierenden Nieren Aktivität in der Blase nachweisbar war.

Im folgenden werden die Versuchstiere je nach postoperativem Verlauf ihrer Nierentransplantate in Unterkollektive eingeteilt und diese beschrieben. Anschließend wird untersucht, wie sich die unterschiedliche immunsuppressive Vorbehandlung der Versuchstiere gemäß 3.1.3 auf den postoperativen Verlauf ausgewirkt hat.

3.3.1 Unterscheidung nach postoperativem Verlauf

Nur bei wenigen Hunden blieb die Nierenfunktion bis zu ihrem exitus intakt, welcher an intercurrenten Komplikationen, z. B. als Folge der starken Immunsuppression eintrat (siehe unten 3.3.1.1). Bei einigen Hunden arbeitete die Niere sofort nach Transplantation befriedigend weiter, ehe es zur Abstoßung kam (siehe unten 3.3.1.2). Bei weiteren Hunden mußte sich die Niere erst von ihrem ischämischen Schock erholen und arbeitete dann einige Zeit bis zu ihrer Abstoßung befriedigend (siehe unten 3.3.1.3). Bei etlichen Hunden kam die Niere nach der Transplantation zu keinem Zeitpunkt mehr befriedigend in Gang (siehe unten 3.3.1.4), bei den restlichen Hunden beobachteten wir nuklearmedizinisch operationsbedingte Komplikationen (siehe unten 3.3.1.5).

3.3.1.1 Gute Nierenfunktion bis zum exitus; n=2 : KDB 12, T 19

Eine gute Nierenfunktion bis zum exitus der Versuchstiere zeigten nur die zwei Hunde KDB 12 und T 19.
Der Hund KDB 12 war kein Beagle, sondern ein Schäferhund-Bastard.

Er überlebte die Operation um 17 Tage. Der Hund T 19 zeigte die Rekord-Uberlebenszeit von 68 Tagen.
Bei beiden Hunden wurden an den Nieren keine eindeutigen Abstoßungszeichen gefunden. Bei KDB 12 fand sich in der gestauten ödematösen Lunge eine schwere akute eitrige Bronchitis mit herdförmiger frischer Bronchopneumonie, bei T 19 stand eine Askariden-Pneumonie im Vordergrund, wobei auch im Magen Askariden gefunden wurden und der Hund durch die entsprechende Kachexie zum Skelett abgemagert war.
Sowohl die Kreatinin- als auch die Harnstoff-Konzentrationen lagen bei beiden Versuchstieren während der gesamten Überlebenszeit im Normbereich.

Bei den nuclearmedizinischen Untersuchungen stellten sich Nieren und Blase meist gut unterscheibar dar, wobei die Phasen der Anreicherung und der Ausscheidung auch oft befriedigend zu unterscheiden waren. Die

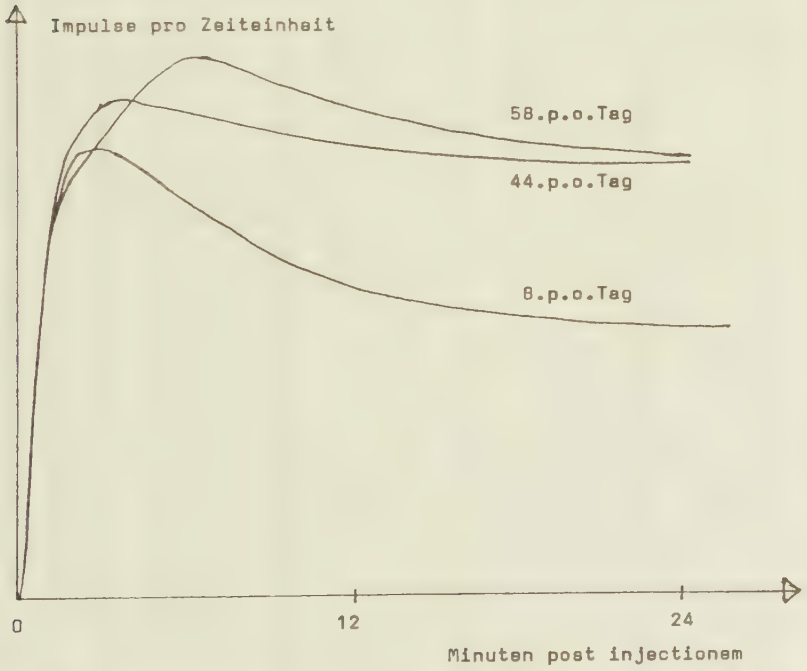


Abb. 8: Radio-Isotopen-Nephrogramme (=RINGe) des Hundes T 19 ("gute Nierenfunktion bis zum exitus")
am 8. postoperativen Tag (RING vom Normaltyp)
am 44. und am 58. postoperativen Tag (RINGe vom partiellen Akkumulationstyp)

TABELLE 1, Blatt 1: Laborchemische und nuclearmedizinische Parameter im postoperativen Verlauf
Versuchstier-Kollektiv "gute Nierenfunktion bis zum exitus" (3.3.1.1)

p.o. Tage	0. - 3.			4. - 6.			7. - 9.			10. - 12.			14
übl. Hunde	2			2			2			2			2
	n	$\bar{x}$	±s	n	$\bar{x}$	±s	n	$\bar{x}$	±s	n	$\bar{x}$	±s	x
S-Kreat	3	1,28	0,62	2	1,53	0,1	4	1,5	0,21	2	1,39	0,01	1,1
S-Harnst	2	55	12	2	83	68	2	128	126	2	89	72	43,4
KSS+Morph	+			+			(+)			+			
Anreich	+			+			(+)			+			
Transp	(+)			(+)			(+)			+			
Aussch	+			(+)			(+)			(+)			
RING-Typ	part Akku			part Akku			Norm			part Akku			
RING-Ph	(+)			(+)			(+)			(+)			
I	+			+			-			+			
II	+			+			(+)			+			
III	(+)			(+)			(+)			(+)			
Blase-Ku	2	1,75	0,4	2	5	1,4	2	4	1,4	2	2,5	0,7	4
Blase-Bi	2	3,5	0,7	2	6	0	2	6	2,8	2	4,5	0,7	4
Clear	2	73	46				2	104	62	2	99	68	143

Legende siehe Seite 39

TABELLE 1, Blatt 2: Laborchemische und nuclearmedizinische Parameter im postoperativen Verlauf
Versuchstier-Kollektiv "gute Nierenfunktion bis zum exitus" (3.3.1.1)

p.o. Tage	16	20	21. - 30.			31. - 40.			41. - 50.			51. - 60.		
übl. Hunde	2	1	1			1			1			1		
	x	x	n	$\bar{x}$	$\bar{+}s$	n	$\bar{x}$	$\bar{+}s$	n	$\bar{x}$	$\bar{+}s$	n	$\bar{x}$	$\bar{+}s$
S-Kreat	2,2	2,0	6	1,83	0,16		2			2			2	
S-Harnst	111	125	2	186	16									
KSS+Morph	+	+		+			+			(+)			(+)	
Anreich	+	(+)		+			+			(+)			(-)	
Transp	+	(+)		+			-			(+)			(-)	
Aussch	+	(+)		+			-			(+)			(-)	
RING-Typ	Norm	tot Akku		Norm			Akku			Akku			Akku	
RING-Ph	(+)	(-)		+			(+)			(+)			(-)	
I	(+)	+		+			+			+			(+)	
II	+	(+)		+			(+)			(+)			(-)	
III	(+)	-		+			-			-			-	
Blase-Ku	2	2	2	2,5	0,7				2	3	3	2	6	0
Blase-Bi	4	4	2	3,5	0,7				2	4	0	2	8	0
Clear	56	66	2	92	88	1	27	0	2	29	9			

Legende siehe Seite 39

Darstellung der Organe wurde bis zum Schluß der Überlebenszeit nicht merkbar undeutlicher oder verzögerter.

Das RING entsprach während der gesamten Überlebenszeit einem Normaltyp oder einem partiellen Akkumulationstyp, seltener einem totalen Akkumulationstyp (siehe Abb. 8 Seite 41 und Tabelle 1 Seite 42-43).

Dementsprechend waren auch gegen Schluß der Überlebenszeit oft noch alle drei Phasen des RING befriedigend voneinander differenzierbar. Die Blase erschien sowohl auf den Scinti-Fotos als auch auf dem RIC bis zum Schluß sehr frühzeitig und deutlich. Beim Hund KDB 12 lag die Radio-Hippuran-Clearance während des gesamten Verlaufes über dem Durchschnitt, beim Hund T 19 bewegte sie sich in der zweiten Hälfte seiner Überlebenszeit an der unteren Grenze der Norm (siehe Tabelle 1 Seite 42-43).

3.3.1.2 Gute Nierenfunktion - Abstoßung; n=12 : MKFHB 2,3,5, KDB 2,3,4,9,11, T 7,8,10,15

Die Hunde, bei denen die Nierenfunktion nach der Transplantation rasch in Gang kam, bevor die Nieren relativ bald abgestoßen wurden, überlebten die Transplantation durchschnittlich um 12,83 ∓ 6,19 Tage.
Die Nieren waren bei allen Hunden abgestoßen, und zwar meistens sowohl humoral als auch zellulär. Das Nierenparenchym war subtotal nekrotisiert, die Tubuli enthielten Zylinder. Die Arterien und Arteriolen zeigten fibrinoide Wandnekrosen, in den Venen fanden sich Fibrin-Tromben. Zum Teil waren auch die Ureteren nekrotisch.
Bei den meisten Hunden stiegen Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff etwa kontinuierlich bis auf hohe Werte von 10 mg% bzw. 500 mg% vor dem exitus an, nur bei den Hunden T waren diese Werte bei manchen Messungen auch im späteren Verlauf noch normal.

Bei den nuclearmedizinischen Untersuchungen der Hunde MKFHB und KDB stellten sich in der KSS die Nieren morphologisch anfangs deutlich, dann immer undeutlicher bis gar nicht mehr dar, wobei entsprechend auch die Phasen der Anreicherung, des intrarenalen Transportes

und der Ausscheidung in die Blase anfangs gut, zuletzt nicht mehr beobachtet werden konnten. Das RING zeigte dementsprechend anfangs einen Normal-, später einen Akkumulations- und zuletzt einen Nephrektomie-Typ. Seine Phasen konnten dementsprechend nur anfangs befriedigend unterschieden werden. Die Blase zeigte sich sowohl auf dem RIC als auch auf den Scinti-Fotos anfangs deutlich und früh, zum Schluß schwach und relativ spät. Die Radio-Hippuran-Clearance war anfangs im Normbereich und fiel zum Schluß bis an die Grenze der Meßbarkeit ab (siehe Tabelle 2 Seite 46-47).

Bei den nuclearmedizinischen Untersuchungen der Hunde T stellten sich die morphologischen Strukturen von Nieren und Blase fast immer deutlich dar, und ließen auch die Phasen der Anreicherung, des intrarenalen Transportes und der Ausscheidung deutlich erkennen (siehe Abb. 6 a-d Seite 33). Die bevorstehende Nierenfunktionslosigkeit ließ sich bei

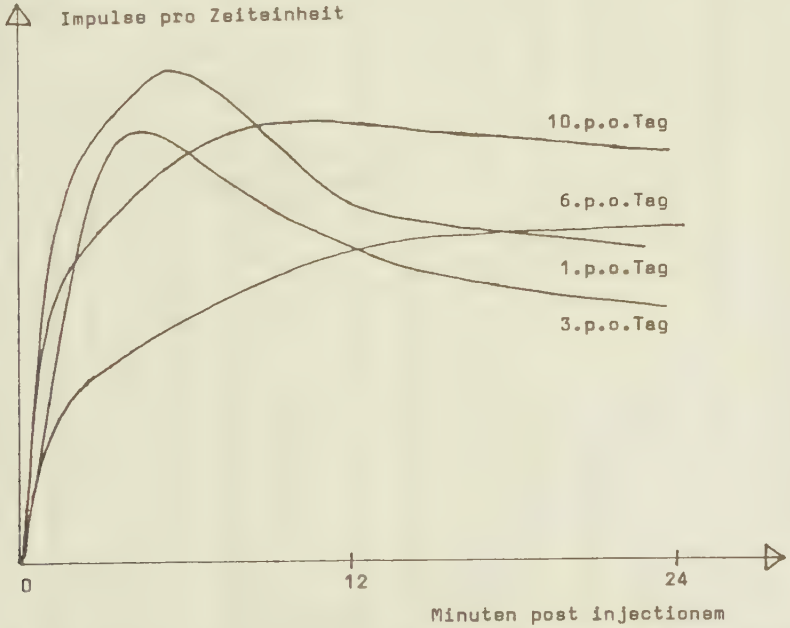


Abb. 9: Radio-Isotopen-Nephrogramme (=RINGe) des Hundes T 15 ("gute Nierenfunktion - Abstoßung")
am 1. und 3. postoperativen Tag (RINGe vom Normaltyp: gute Nierenfunktion)
und am 6. und 10. postoperativen Tag (RINGe vom totalen Akkumulationstyp: beginnende Abstoßung mit eingeschränkter Nierenfunktion)

TABELLE 2, Blatt 1: Laborchemische und nuclearmedizinische Parameter im postoperativen Verlauf
Versuchstier-Kollektiv "gute Nierenfunktion - Abstoßung" (3.3.1.2)

p.o. Tage	0. - 3.			4. - 6.			7. - 9.			10. - 12.		
übl. Hunde	12 - 11			11			11 - 9			9 - 4		
	n	$\bar{x}$	$\mp s$	n	$\bar{x}$	$\mp s$	n	$\bar{x}$	$\mp s$	n	$\bar{x}$	$\mp s$
S-Kreat	22	1,96	1,62	14	3,76	1,43	16	4,9	3,57	8	4,11	3,97
S-Harnst	18	139	188	11	293	189	7	494	182	3	551	461
KSS+Morph	+			+			+			+		
Anreich	+			+			+			+		
Transp	+			(+)			(+)			(+)		
Aussch	+			(+)			(+)			(+)		
RING-Typ	Norm			Akku			Akku			Akku		
RING-Ph	+			(+)			(+)			(+)		
I	+			+			+			+		
II	+			(+)			(+)			(+)		
III	+			(-)			-			(-)		
Blase-Ku	18	5,14	4,13	10	7,9	5,26	7	16,36	6,3	4	7,25	8,6
Blase-Bi	18	6,2	4,3	10	9	4,57	7	16,7	5,6	4	8,25	7,93
Clear	20	61,9	29,7	11	37,88	28	7	13,5	23	4	40,6	30,7

Legende siehe Seite 39

TABELLE 2, Blatt 2: Laborchemische und nuclearmedizinische Parameter im postoperativen Verlauf
Versuchstier-Kollektiv "gute Nierenfunktion - Abstoßung" (3.3.1.2)

p.o. Tage	13. - 15.			16. - 18.			19. - 22.		
übl. Hunde	4 - 3			3 - 2			2 -		
	n	$\bar{x}$	$\mp s$	n	$\bar{x}$	$\mp s$	n	$\bar{x}$	$\mp s$
S-Kreat	6	4,26	4,4	2	2,13	0,39	4	3,87	3,08
S-Harnst	2	168	53	1	274	0	1	433	0
KSS+Morph	+			(+)			-		
Anreich	+			(+)			-		
Transp	(+)			(-)			-		
Aussch	(+)			(-)			-		
RING-Typ	Akku			Akku			Nephr		
RING-Ph	(+)			(+)			-		
I	+			(+)			-		
II	(+)			-			-		
III	(-)			-			-		
Blase-Ku	3	10,7	8,1	2	7,5	0,7	1	ø	
Blase-Bi	3	11,3	7,6	2	8	0	1	ø	
Clear	2	29,25	1	1	20	0	1	ø	

Legende siehe Seite 39

der jeweils letzten Untersuchung bis auf eine Ausnahme noch nicht voraussagen. Dementsprechend war das RING bei allen Untersuchungen mit einer Ausnahme kurz vor Schluß vom Normaltyp oder vom partiellen, seltener vom totalen Akkumulationstyp (siehe Abb. 9 Seite 45). Nur die Blase stellte sich sowohl auf dem RIC als auch auf den Fotos im Verlauf des Untersuchungsganges später und schwächer dar. Die Radio-Jod-Hippuran-Clearance war anfangs im Normbereich, später an dessen unteren Grenze (siehe Tabelle 2 Seite 46-47).

3.3.1.3 Schock - Erholung - Abstoßung; n=2 : T 6,14

Entsprechend ihrem postoperativem Verlauf der Erholung einer Schockniere zu einer guten Nierenfunktion vor deren Abstoßung hatten die beiden Hunde dieser Gruppe, die beide aus dem Kollektiv T stammten, die recht lange Überlebenszeit von 34 bzw. 23 Tagen.

Bei der Sektion waren die Nieren vergrößert gestaut und schwammig, das Nierenparenchym war total anämisch nekrotisiert. Die ödematösen und atelektatischen Lungen des Hundes T 6 hatten eine Lungenembolie. Der Hund T 14 hatte subpleurale Lungenblutungen und eine Pneumonie. Beide Hunde waren zum Schluß stark urämisch. Das Serum-Kreatinin war kurz postoperativ, also in der vermuteten Nieren-Schock-Phase, stärker erhöht als im weiteren Verlauf in der vermuteten Erholungsphase, wo es sich nahezu bis an die Grenze der Norm besserte, bevor es kurz vor Schluß wieder anstieg. Der Serum-Harnstoff schwankte meist an der oberen Grenze der Norm und erreichte erst kurz vor Schluß hohe Werte (siehe Tabelle 3 Seite 50-51).

Bei den nuclearmedizinischen Untersuchungen stellten sich Nieren und Blase immer deutlich unterscheidbar dar, wobei auch die verschiedenen Phasen der Anreicherung, des intra-renalen Transportes und der Ausscheidung voneinander stets unterschieden werden konnten (siehe Abb. 11 a-f Seite 52-53). In den Tagen kurz nach der Transplantation allerdings (siehe Abb. 11 a-c Seite 52-53) verlief der Aktivitätstransport von der Niere in die Blase nicht so zügig und vollständig wie später im Zeitraum der vermuteten Nierenfunktionserholung (siehe Abb.

11 d-f Seite 52-53). Bei beiden Hunden trat die Funktionslosigkeit der Ausscheidungsorgane ziemlich kurz und ziemlich plötzlich vor ihrem Tode ein, so daß bei beiden Hunden die letzte nuclearmedizinische Untersuchung keine Nieren bzw. Blasen mehr beobachten ließ (siehe Abb. 11 g,h Seite 52-53), während dies bei der vorletzten sich noch nicht andeutete.

In Übereinstimmung mit der KSS zeigte das RING bei beiden Hunden postoperativ einen partiellen Akkumulationstyp und danach einen Normaltyp, der sich bis kurz vor Schluß hielt (siehe Abb. 10). Entsprechend konnten immer die Phasen I und II, im Zeitraum der Erholungsphase meistens auch die Phasen II und III, voneinander differenziert werden. Erst bei der jeweils letzten Untersuchung der beiden Hunde stellte sich im Gegensatz zur jeweils vorletzten Untersuchung ein Nephrektomie-Typ dar.

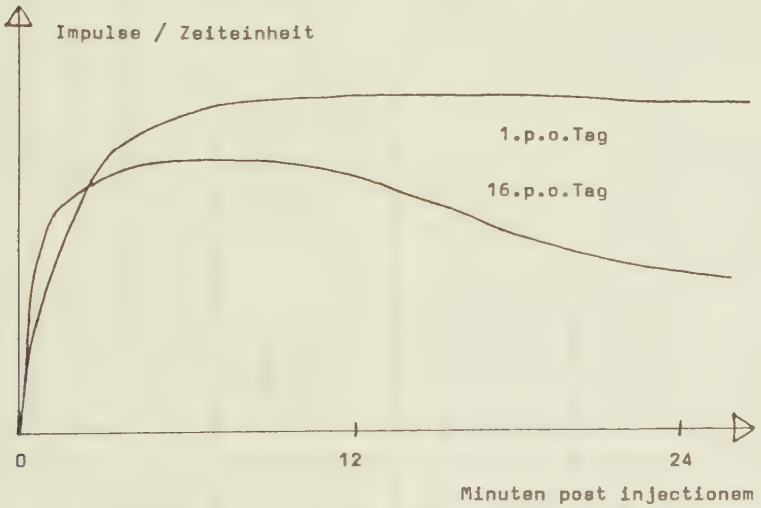


Abb. 10: Radio-Isotopen-Nephrogramme (=RINGe) des Hundes T 14 ("Schock - Erholung - Abstoßung")
am 1. postoperativen Tag (RING vom Akkumulationstyp: Schock) und am 16. postoperativen Tag (RING vom Normaltyp: Erholung).

Im Stadium der Abstoßung konnte keine der Niere entsprechende Struktur gefunden und daher kein RING aufgezeichnet werden

TABELLE 3, Blatt 1: Laborchemische und nuclearmedizinische Parameter im postoperativen Verlauf
Versuchstier-Kollektiv "Schock - Erholung - Abstoßung" (3.3.1.3)

p.o. Tage	0. - 3.			4. - 6.			7. - 9.			10. - 12.		
übl. Hunde	2			2			2			2		
	n	$\bar{x}$	$\mp s$	n	$\bar{x}$	$\mp s$	n	$\bar{x}$	$\mp s$	n	$\bar{x}$	$\mp s$
S-Kreat	3	3,72	1,4	4	3,29	1,2	3	3,87	2,22	4	2,68	1,1
S-Harnst	1	120	0	1	135	0	2	205	106	2	225	149
KSS+Morph	+			+			+			+		
Anreich	+			+			+			+		
Transp	(+)			(+)			(+)			+		
Aussch	(+)			(+)			(+)			+		
RING-Typ	part Akku			part Akku			part Akku			Norm		
RING-Ph	(+)			(+)			(+)			+		
I	+			+			+			+		
II	(+)			(+)			(+)			+		
III	-			-			-			+		
Blase-Ku	1	4	0	1	5	0	2	1,75	1	2	3	1,4
Blase-Bi	1	4	0	1	5	0	2	2	1,4	2	3,5	2,1
Clear	2	57,4	25,6	1	29	0	2	48	22	2	55	9

Legende siehe Seite 39

TABELLE 3, Blatt 2: Laborchemische und nuclearmedizinische Parameter im postoperativen Verlauf
Versuchstier-Kollektiv "Schock - Erholung - Abstoßung" (3.3.1.3)

p.o. Tage	13. - 15.			16. - 18.			19. - 21.			22. - 24.			25	31.	34.
übl. Hunde	2			2			2			2 - 1			1	1	
	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	x	x	x
S-Kreat	3	1,84	0,91	2	2,2	1	1	2,2	0	1	2,8	0	3,4	3,25	10,6
S-Harnst	2	125	25	2	110	30	2	175	51	2	93	8			520
KSS+Morph	+			+			T 14: -			T 6: +					T 6: -
Anreich	+			+			-			+					-
Transp	+			+			-			+					-
Aussch	+			+			-			+					-
RING-Typ	Norm			Norm			Nephr			Norm					Nephr
RING-Ph	+			+			-			+					-
I	+			+			-			+					-
II	+			+			-			+					-
III	+			+			-			+					-
Blase-Ku	2	3	1,4	2	4,5	3,5	2	14	8	2	3,75	3			ø
Blase-Bi	2	3,5	2	2	5,5	3,5	2	14	8,5	2	13	10			ø
Clear	2	65	9	1	59	0	1	0	0	1	63	0			0

Legende siehe Seite 39

Abb. 11: Hund T 14 ("Schock - Erholung - Abstoßung")

Abb. 11 a - c:
1. postoperativer Tag: Schock

Abb. 11 a:
2. Minute post injectionem

Abb. 11 b:
8. Minute post injectionem

Abb. 11 c:
20. Minute post injectionem

Abb. 11 d:
0. Minute post injectionem

Abb. 11 e:
8. Minute post injectionem

Abb. 11 f:
20. Minute post injectionem

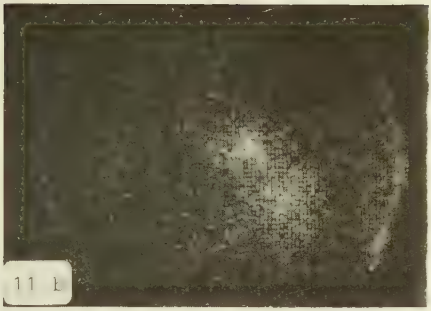
Abb. 11 d - f:
14. postoperativer Tag: Erholung

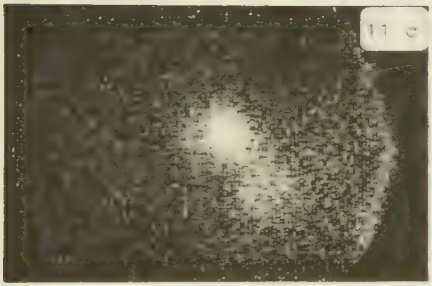
Abb. 11 g - h:
21. postoperativer Tag: Abstoßung

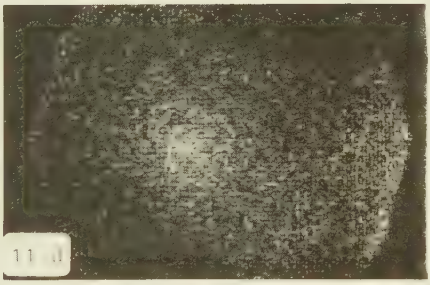
Abb. 11 g:
5. Minute post injectionem

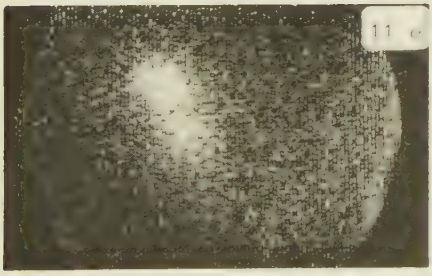
Abb. 11 h:
12. Minute post injectionem

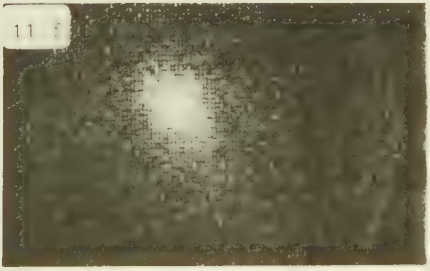
11 a


11 b

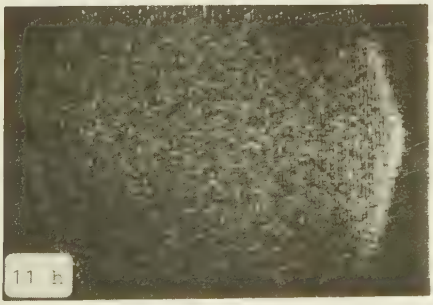

11 c


11 d


11 e


11 f

11 g


11 h

Die Blase erschien sowohl auf den Fotos als auch auf dem RIC bis kurz vor Schluß des jeweiligen Hundes sehr frühzeitig und deutlich. Die Radio-Hippuran-Clearance bewegte sich ebenfalls bis zur jeweils letzten Untersuchung im Normbereich.

3.3.1.4 Keine befriedigende Nierenfunktion; n=12 : MKFHB 1,4 KDB 10, T 1,3,4,5,11,13,17,18,22

Die Überlebenszeiten der Hunde, deren Nierenfunktion nach der Transplantation nicht mehr befriedigend in Gang kam, streute recht breit, war aber ziemlich kurz; sie betrug im Mittel 6,5 ± 2,84 Tage postoperativ.
Angesichts der großen Anzahl von Hunden in dieser Gruppe waren die Sektions-Befunde der pathologischen Untersuchung mannigfaltig, unterschiedlich stark ausgeprägt und in ihrer Kombination abwechslungsreich. Es wurden beschrieben: Gestaute, vergrößerte, schwammige, darmverklebte Nieren, total anämisch nekrotisiertes Nierenparemchym, nekrotisierend verkalkte Nierentubuli, interstitielle Nephritis, Pyelonephritis, ödematöse, pneumatisch-herdförmig und blutig bzw. atelek-

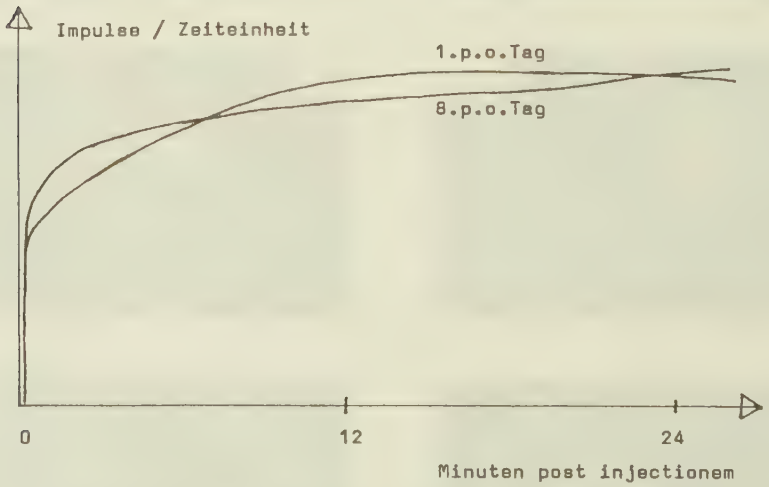


Abb. 12: Radio-Isotopen-Nephrogramme (=RINGe) des Hundes T18 ("keine befriedigende Nierenfunktion")
am 1. und 8. postoperativen Tag (RINGe vom Akkumulationstyp)

TABELLE 4: Laborchemische und nuclearmedizinische Parameter im postoperativen Verlauf
Versuchstier-Kollektiv "keine befriedigende Nierenfunktion" (3.3.1.4)

p.o. Tage	0. - 3.			4. - 6.			7. - 9.		
übl. Hunde	12 - 10			10 - 6			6 - 2		
	n	$\bar{x}$	$\mp s$	n	$\bar{x}$	$\mp s$	n	$\bar{x}$	$\mp s$
S-Kreat	26	3,38	1,87	9	6,36	1,44	6	5,15	1,2
S-Harnst	7	151	67	2	523	188	3	548	79
KSS+Morph	(-)			(-)			(-)		
Anreich	(-)			(-)			(-)		
Transp	-			-			-		
Aussch	-			-			-		
RING-Typ	Akku			Akku			Nephr		
RING-Ph	(+)			(+)			-		
I	(+)			(+)			-		
II	(-)			(-)			-		
III	-			-			-		
Blase-Ku	11	14,45	7,84	4	13	8,12	2	12	11,31
Blase-Bi	12	15,75	6,72	4	14,25	7,23	2	12,5	10,6
Clear	12	16,67	21,94	4	23,25	24,72	2	4,5	6,36

Legende siehe Seite 39

Abb. 13: Hund T 18 ("keine befriedigende Nierenfunktion")

Abb. 13 a:
1. postoperativer Tag
7. Minute post injectionem

Abb. 13 b:
1. postoperativer Tag
22. Minute post injectionem

Abb. 13 c:
8. postoperativer Tag
12.Minute post injectionem

Abb. 14 a:
2. Minute post injectionem

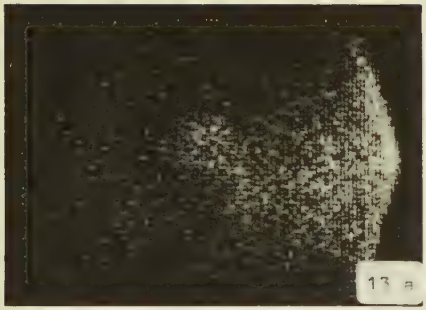
Abb. 14 b:
6. Minute post injectionem

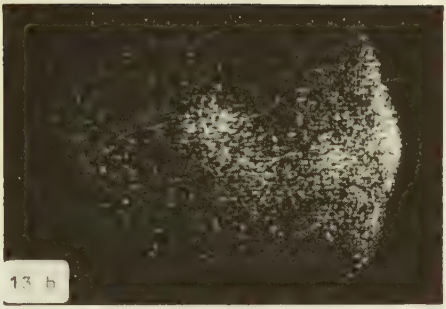
Abb. 14 c:
8. Minute post injectionem

Abb. 14 d:
24. Minute post injectionem

Abb. 14 e:
4. Stunde post injectionem

Abb. 14: Hund T 24 ("operationsbedingte Komplikationen")
am 1. postoperativen Tag


13 a


13 b

13 c

14 a

14 b

14 c

14 d

14 e

tatisch veränderte Lungen, eine Leber-Schocknekrose, eine Magenandauung, bakterielle Allgemeininfektionen, eine Sepsis, Peritonitis mit Flüssigkeit im Bauchraum.
Das Serum-Kreatinin und der Serum-Harnstoff waren schon kurz nach der Transplantation deutlich erhöht und stiegen etwa kontinuierlich bis zum Schluß auf ein Mehrfaches der Norm an (siehe Tabelle 4 Seite 55).

Bei den nuclearmedizinischen Untersuchungen waren bei manchen Hunden schon kurz nach der Operation in der KSS keine morphologischen Strukturen im Sinne von Nieren oder Blase zu finden, bei anderen stellten sie sich schwach und spät dar, und ganz vereinzelt waren sie so rechtzeitig und deutlich, daß man auch Phasen der Anreicherung, des intra-renalen Transportes und der Ausscheidung differenzieren konnte (siehe Abb. 13 Seite 56-57 oben). Bei den ersteren Hunden konnte auch keine Nieren- oder Blasenanreicherungs-Kurve aufgezeichnet werden. Dies entsprach also einem Nephrektomie-Typ des RING. Bei den anreichernden bzw. ausscheidenden Hunden entsprach das RING aber auch nur meist einem totalen, seltener einem partiellen Akkumulationstyp (siehe Abb. 12 Seite 54).
Ein RING vom Normaltyp wurde niemals gefunden. Alle Untersuchungsbefunde des RING mündeten schließlich final in einen Nephrektomietyp. Entsprechend der o. a. schlechten bzw. verzögerten Nierenausscheidung stellte sich die Blase sowohl auf den Fotos als auch auf den RIC auch bei den Hunden, die überhaupt exzernierten, auch schon kurz postoperativ verzögert dar, oder sie fehlte gar (siehe Abb. 13 Seite 56-57 oben). Wegen der Miteinbeziehung von gar nicht exzernierenden Hunden in die Berechnung der Radio-Jod-Hippuran-Clearance ergaben sich bei dieser große Schwankungsbreiten, allgemein war sie ständig unterdurchschnittlich bis unmeßbar gering (siehe Tabelle 4 Seite 55).

3.3.1.5 Operationsbedingte Komplikationen; n=5 : KDB 1, T 20,21,23,24

Die Hunde, die in erster Linie an Operationsfolgen starben, hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 5,2 ± 4,1 Tagen postoperativ.

Beim Hund KDB 1 war die Nierenarterie abgedreht, bei den T-Hunden waren die Ureterennähte in der Blase insuffizient. Die Ureteren sind entweder aus der Blase ausgerissen (T 21) oder sie waren undicht (T 20,23,24).

TABELLE 5: Laborchemische und nuclearmedizinische Parameter im postoperativen Verlauf
Versuchstier-Kollektiv "operationsbedingte Komplikationen" (3.3.1.5)

p.o. Tage	0. - 3.			4. - 6.			7. - 9.		
übl. Hunde	5 - 3			3 - 1			1		
	n	$\bar{x}$	$\mp s$	n	$\bar{x}$	$\mp s$	n	$\bar{x}$	$\mp s$
S-Kreat	6	2,46	1,57	1	2,6	0	2	4,1	1,9
S-Harnst	5	191	1,23	0			0		
KSS+Morph	(+)			-			-		
Anreich	(+)			-			-		
Transp	(+)			-			-		
Aussch	(+)			-			-		
RING-Typ	Akku			Nephr			Nephr		
RING-Ph	(+)			-			-		
I	+			-			-		
II	(+)			-			-		
III	-			-			-		
Blase-Ku	5	6,8	7,46	1	4-Ø		1	Ø	
Blase-Bi	4	10	6,92	1	6-Ø		1	Ø	
Clear	5	29,5	17,87	1	30-0		1	0	

Legende siehe Seite 39

Dies wurde entweder bei der Sektion bewiesen oder es deutete eine Peritonitis darauf hin, oder bei der nuclearmedizinischen Untersuchung wurde in der Bauchhöhle eine diffuse Aktivitätsanreicherung gefunden, die einem Austritt von radioaktivem Urin in die Bauchhöhle entsprach (siehe Abb. 14 d, e Seite 56-57 unten).

Bei einem Hund kam noch ein Invaginations-Ileus dazu, bei drei Hunden traten Infektionen z. T. septischen Ausmaßes, Pneumonien und Peritonitiden auf. Bei der Sektion wurden neben der oben beschriebenen Ureteren-Insuffizienz und den intercurrenten Infektionen gar keine Abstoßungszeichen oder nur eine geringe Transplantatreaktion an den Nieren gefunden.
Das Serum-Kreatinin und der Serum-Harnstoff schwankten relativ stark, stiegen aber gegen Ende der Überlebenszeit stark an (siehe Tabelle 5 Seite 59).

Bei den nuclearmedizinischen Untersuchungen konnten in der KSS die Nieren und die Blase einschließlich ihrer Phasen der Anreicherung, des intrarenalen Transportes und der Ausscheidung nur bei den Hunden T 23 und T 24 anfangs gut unterschieden werden. Beim Hund T 24 konnte der Austritt von Urin in die freie Bauchhöhle als diffuse Aktivitätsanreicherung in derselben verifiziert werden (siehe Abb. 14 d-e Seiten 56-57 unten). Bei den übrigen Hunden konnten keinerlei morphologische Strukturen von Nieren und Blase gefunden werden. In Übereinstimmung mit der KSS war das RING der Hunde T 23 und T 24 vom Normal- bzw. Akkumulationstyp, bevor es sich zum Nephrektomie-Typ wandelte. Dieser trat bei den übrigen Hunden ausschließlich auf. Die Blase stellte sich auf dem RIC und auf den Scinti-Fotos bei den Hunden, bei welchen überhaupt eine Exkretion der Nieren festgestellt werden konnte, rechtzeitig und deutlich dar, im Verlauf der Überlebenszeit allerdings etwas verspäteter. Bei den Hunden mit Urin exzernierenden Nieren bewegte sich die Radio-Hippuran-Clearance im Normbereich (siehe Tabelle 5 Seite 59).

3.3.2 Unterscheidung nach immunsuppressiver Vorbehandlung

Unter den immunsuppressiv verschieden vorbehandelten Versuchstieren ließ sich keine Bevorzugung der Zugehörigkeit zu einer der obigen, nach dem postoperativen Verlauf unterteilten Gruppen feststellen.

Zwar sind nicht in jeder der postoperativen Verlaufsformen Repräsentanten aus den immunsuppressiv unterschiedlich vorbehandelten Gruppen vertreten, dies kann jedoch auf die geringe Anzahl der Versuchstiere aus der Gruppe MKFHB geschoben werden. Von diesen mit Antimakrophagen-Serum (AMS) vorbehandelten Hunden finden sich Repräsentanten nur in den postoperativen Verlaufsformen einer Abstoßung nach einer postoperativ rasch guten Nierenfunktion und einer nach der Transplantation nicht mehr befriedigend in Gang gekommenen Nierenfunktion. Ansonsten befinden sich Repräsentanten der immunsuppressiv vorbehandelten Gruppen KDB und T bei allen postoperativen Verlaufsformen. Lediglich bei der postoperativen Verlaufsform einer erholten Nierenfunktion nach ischämischen Schock vor der Abstoßung befinden sich nur zwei Versuchstiere aus der immunsuppressiven Gruppe T.

Innerhalb der unterschiedlichen postoperativen Verlaufsformen haben sich allerdings die Repräsentanten der verschiedenen Immunsuppressions-Gruppen unterschiedlich verhalten. Als Beispiel dafür diene die Verlaufsform der Abstoßung nach einer rasch in Gang gekommenen guten Nierenfunktion. Aus der entsprechenden Tabelle 7 Seite 63 ist ersichtlich, daß die Immunsuppressions-Gruppen nach aufsteigender Qualität ihrer Nierenfunktion und ihrer Überlebensfähigkeit in die Reihenfolge MKFHB, KDB und T einzuordnen sind. Diese Reihenfolge äußert sich sowohl in der statistischen postoperativen Überlebenszeit, als auch in den labor-chemischen und nuclear-medizinischen Parametern. Dabei liegen die Gruppen MKFHB und KDB ziemlich nahe beieinander, während die Gruppe T diese beiden in Überlebenszeit, labor-chemischen und nuclear-medizinischen Meßwerten deutlich hinter sich läßt. Die Verträglichkeit des Nierentransplantates in der Gruppe T, die mit ALG und Prednisolon nach Erzeugung einer Immuntoleranz behandelt worden war, schien also deutlich besser als in der mit AMS behandelten Gruppe und in der Gruppe, die immunsuppressiv unbehandelt blieb, bei welcher aber andererseits zoologisch besonders nah verwandten Dingo-Nieren transplantiert wurden.

TABELLE 6: Laborchemische und nuclearmedizinische Parameter im postoperativen Verlauf
Versuchstier-Kollektiv "gute Nierenfunktion bis zum exitus" (3.3.1.1)
Unterscheidung nach immunologischer Vorbehandlung

p.o. Tage	0. - 3.		4. - 6.		7. - 9.		10. - 12.		13. - 16.	
	KDB 12	T 19	KDB 12	T 19	KDB 12	T 19	KDB 12	T 19	KDB 12	T 19
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
S-Kreat	2,0	0,92	1,6	1,46	1,4	1,69	1,4	1,38	1,2	1,69
S-Harnst	46,9	64,4	34,7	132	39,1	218	38,2	140	43,4	111
KSS+Morph										
Anreich										
Transp										
Aussch										
RING-Typ										
RING-Ph										
I										
II										
III										
Blase-Ku	2	1,5	6	4	5	3	3	2	4	2
Blase-Bi	4	3	6	6	8	4	5	4	4	4
Clear	106,5	41	150	-	149	60,67	148	51,78	143	56

TABELLE 7: Laborchemische und nuclearmedizinische Parameter im postoperativen Verlauf
Versuchstier-Kollektiv "gute Nierenfunktion - Abstoßung" (3.3.1.2)
Unterscheidung nach immunologischer Vorbehandlung

p.o. Tage	0. - 3.			4. - 6.			7. - 9.		
	MKFHB	KDB	T	MKFHB	KDB	T	MKFHB	KDB	T
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
S-Kreat	3,49	1,55	1,85	5,4	3,0	3,8	8,55	10	2,5
S-Harnst	179	71,8	78,52	496	190,8	377	761	509,3	187,2
KSS+Morph	+	+	+		+	+		-	+
Anreich	+	+	+		+	+		-	+
Transp	+	+	+		+	(+)		-	(+)
Aussch	+	+	+		+	(+)		-	(+)
RING-Typ	Norm	Norm	Norm		Akku	Akku		Nephr	Akku
RING-Ph	+	+	+		(+)	(+)		-	(+)
I	+	+	+		+	+		-	+
II	(+)	+	+		+	(+)		-	(+)
III	(+)	+	(+)		(-)	-		-	-
Blase-Ku	4,3	4,36	3,3	3	7	6,13	Ø	20	
Blase-Bi	6,0	5,12	5,2	7	7	7	Ø	20	9
Clear	55	89,6	37,3	46,75	47,3	23,9	0	0	45,4

Legende siehe Seite 39

Diese Reihenfolge zwischen der Gruppe KDB und der Gruppe T drückt sich auch im postoperativen Verlauf der guten Nierenfunktion bis zum exitus aus (siehe Tabelle 6 Seite 62), wobei allerdings jede der beiden Gruppen nur durch je ein Versuchstier repräsentiert wird. Ferner bestand hierbei die Besonderheit, daß es sich bei dem Empfänger der Dingo-Niere in der Gruppe KDB um einen Schäferhund-Bastard statt eines Beagles handelte. Die im Vergleich zur Fuchs-Niere größere Dingo-Niere mag einerseits die höhere Radio-Jod-Hippuran-Clearance ergeben haben, andererseits mag die Größe des Schäferhund-Bastardes gegenüber einem Beagle verantwortlich gewesen sein für die erhöhten Werte von Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff.

4 Diskussion

4.1 Auswahl der gemessenen Parameter

4.1.1 labor-chemisch:

Seitens der Labor-Chemie hätte sich zur Untersuchung der Korrelation mit den nuclear-medizinischen Parametern die PAH-Clearance angeboten. Eine exakte Urinmengenbestimmung hierfür hätte jedoch eine Blasenkatheterung erfordert, die für den Transplantat-Patienten wegen der Infektionsgefahr eine zu große Belastung dargestellt hätte und bei den Hunden ganz allgemein auf praktische Schwierigkeiten gestoßen wäre. Der von Oberhausen durchgeführte, in 2.2.3.2 erwähnte Vergleich (128) ergab eine hochsignifikante Übereinstimmung der Clearance von Jod-131-Hippuran und Paraamino-Hippursäure.
Als labor-chemische Parameter wurden also die Serum-Konzentrationen des Kreatinins und des Harnstoffes mit den nuclear-medizinischen Parametern korreliert.

4.1.2 nuclear-medizinisch

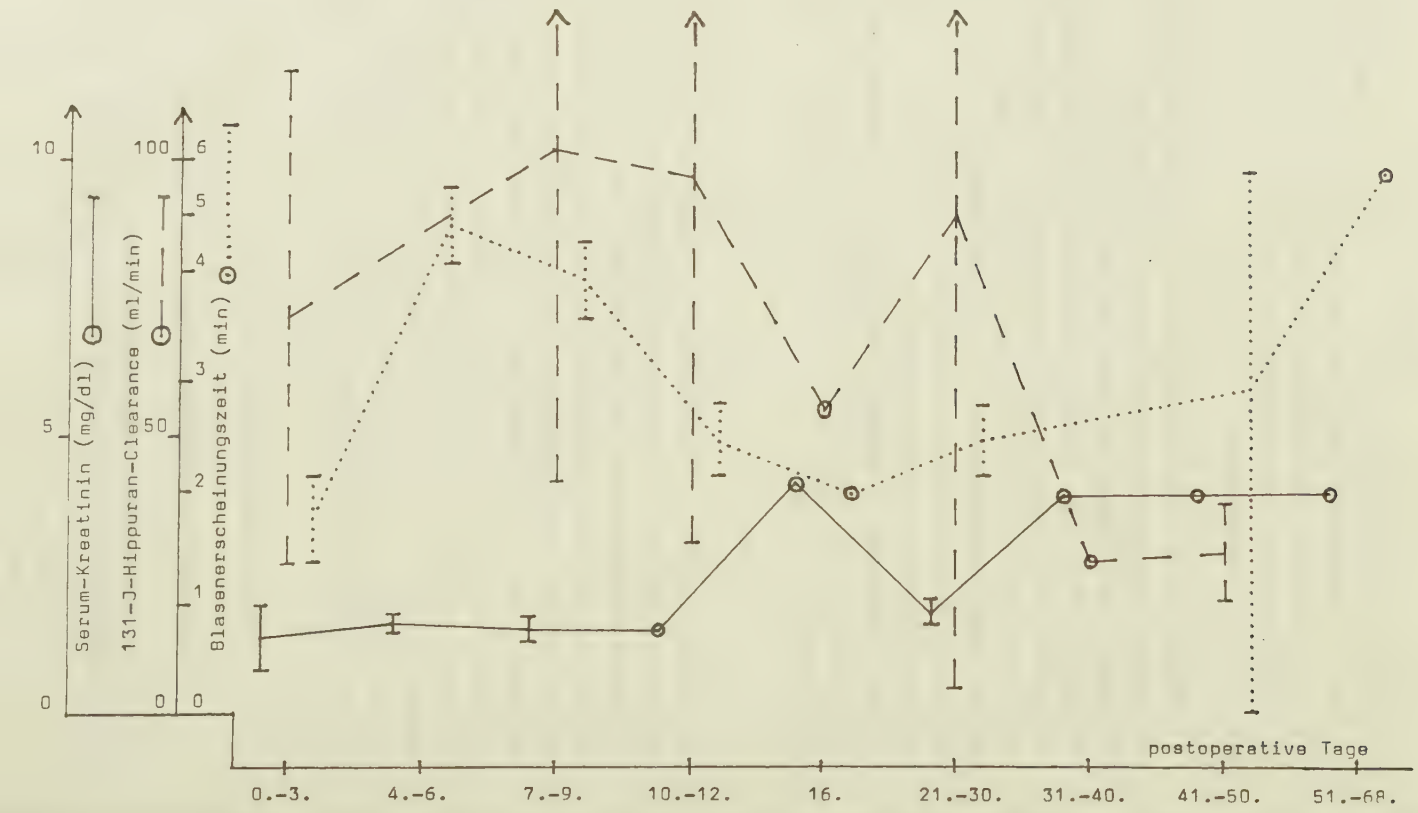
Als bester quantitativ bestimmbarer Parameter stand uns die Clearance von Jod-131-Hippuran zur Verfügung, die anzeigt, wie rasch das nierenpflichtige Radiopharmakon aus dem Blutkreislauf eliminiert wird. Den weiteren Weg des Radiopharmakons kann man über das RING verfolgen, das uns mit seinem quantifizierbaren Paramter T max das Verhältnis von Nierensekretion in der RING-Phase II zur Exkretion in der RING-Phase III mitteilt. Über die ungehinderte Exkretion bis in die Blase klärt uns die anhand des RIC und der Scinti-Fotos quantifizierbare Blasenerscheinungszeit und der Parameter T 1/2 (siehe 2.2.2.1.1, Seite 14) auf. Diese Erkenntnisse über die Anreicherung, den intrarenalen Transport und die Ausscheidung in die Blase sollen durch die Scintiphotos bestätigt werden.

4.2 Befundkonstellation und Parameter-Korrelation bei

4.2.1 guter Nierentransplantat-Funktion (siehe 3.3.1.1)

Bei den bis zum exitus des Versuchstieres regelrecht funktionierenden Transplantat-Nieren waren das Serum-Kreatinin und der Harnstoff während

Abb. 15 : Korrelationen mit Mittelwerten und Standardabweichungen der laborchem. und nuklearmed. Parameter
Serum-Kreatinin ⊖——, J-131-Hippuran-Clearance ⊖– – – und Blasenerscheinungszeit ⊙.....
Versuchstier-Kollektiv "gute Nierenfunktion bis zum exitus" (3.3.1.1)



des ganzen Beobachtungszeitraumes über normal. Von den nuclear-medizinischen Parametern bewegte sich die Jod-131-Hippuran-Clearance über dem Durchschnitt. Die RINGe waren vom Normaltyp oder vom partiellen Akkumulationstyp. T max war rechtzeitig und verspätete sich auch nicht. Gleiches gilt für die Blasenerscheinung. Die KSS und die Jod-131-Hippuran-Clearance ergaben also hinsichtlich des J-131-Hippuran-Transportes unauffällige Befunde, die auch mit den Normwerten der Laborchemie konkordierten (siehe Abb. 15 Seite 66).

4.2.2 guter Nierenfunktion - Abstoßung (siehe 3.3.1.2)

Bei diesem Hunde-Kollektiv muß man die beiden Zeitabschnitte der guten Nierenfunktion und der Abstoßung unterscheiden. Von den labor-chemischen Parametern waren das Serum-Kreatinin und der Serum-Harnstoff anfangs normal und stiegen gegen Schluß an. Die Jod-131-Hippuran-Clearance sank von Normalwerten auf unterdurchschnittliche Werte. Das RING entwickelte sich von einem Normaltyp über einen Akkumulationstyp zu einem Nephrektomietyp, seine Phasen konnten anfangs gut, zum Schluß nicht mehr unterschieden werden. Das anfangs rechtzeitige und deutliche T max verspätete sich und wurde undefinierbarer. Die anfangs rechtzeitig erscheinende Blase erschien gegen Schluß verzögert. All dies deutete auf die beginnende Hippuran-Transport- und Exkretions-Störung hin (siehe Abb. 16 Seite 68). Gegen Schluß konnten auf den Scintiphotos die aktivitätsspeichernden Organe nicht mehr erkannt werden.

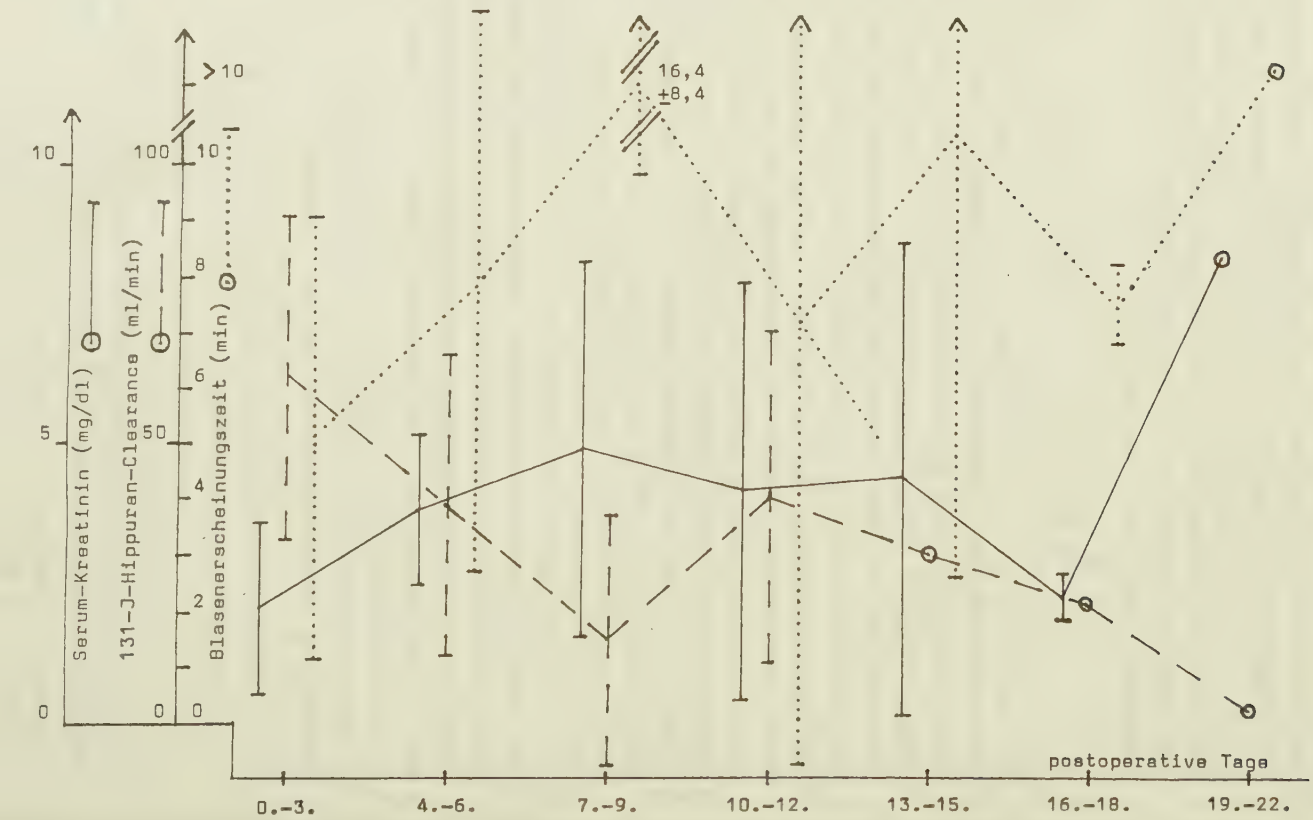
Die einzelnen nuclear-medizinischen und labor-chemischen Parameter waren allerdings scheinbar nicht bei jeder einzelnen Untersuchung konkordant. Bei sieben Untersuchungen war die Jod-131-Hippuran-Clearance noch normal oder sogar überdurchschnittlich, während T max schon verspätet war. In drei Fällen war T max verspätet, während die Blase rechtzeitig in Erscheinung trat.
In fünf Untersuchungen fanden wir die Clearance normal bis überdurchschnittlich, während die Blase verspätet erschien.

In all diesen Fällen erklären sich die scheinbaren Diskordanzen zwischen den gemessenen Parametern wie folgt:

Bei der akuten Abstoßungskrise, die als häufigste Komplikation der postoperativen Phase beschrieben wird (141), tritt die Verlängerung des intrarenalen J-131-Hippuran-Transportes noch vor einer Reduktion der tubulären Clearance auf. Dem entspricht die Anhebung des Verlaufs und

Abb.16 : Korrelationen mit Mittelwerten und Standardabweichungen der laborchem. und nuklearmed. Parameter Serum-Kreatinin ⊖——, J-131-Hippuran-Clearance ⊖– – – und Blasenerscheinungszeit ⊙.....

Versuchstier-Kollektiv "gute Nierenfunktion - Abstoßung" (3.3.1.2)



die Verspätung der Ausscheidungsphase III mit der Verlängerung der Exkretionshalbwertszeit T 1/2 (165,177,197) als frühestem Parameter und der Verspätung des Sekretionsmaximums T max noch vor einer Abnahme der J-131-Hippuran-Clearance mit nachfolgendem Anstieg des Serum-Kreatinins, was von einigen Autoren als Frühzeichen beschrieben wird (50,123,171,173, 190,206).
Eine Verringerung des Anstiegs der Sekretionsphase mit Verringerung der Clearance tritt erst bei weiterer Progredienz auf (115,173,177). In Übereinstimmung zeigt sich kamera-sequenz-scintigraphisch neben der verringerten Anreicherung in der Niere eine verspätete Ausscheidung in der Blase, was sich in der verspäteten Blasenerscheinungszeit und in der Verspätung von T max, verbunden mit einer Abnahme der Steilheit der Phase II, ausdrückt.
Neben der Ausscheidungsstörung infolge einer intrarenalen Hippuran-Transportstörung kommt als Ursache hierfür auch eine postrenale Ausscheidungsstörung, z. B. eine Abflußbehinderung oder ein Leck im Ureter, infrage. In letzteren Fällen sind die Parameter Clearance und T max anfangs ebenfalls noch ungestört. Auch im Falle einer bereits verlängerten Blasenerscheinungszeit bei noch normaler Jod-Hippuran-Clearance, wo also die Exkretion schon gestört, aber die Sekretion noch normal ist, kann also eine akute Abstoßung differential-diagnostisch angenommen werden.

Ohne Therapie entwickelt sich das Kurvenbild bis zum Verlust der Dreiphasigkeit weiter, es kommt zum (uncharakteristischen) Verspätungstyp, und auch die Radioaktivität in der Blase erscheint verspätet.
Unter erfolgreicher immunsuppressiver Therapie normalisiert sich das RING bezüglich seiner einzelnen Parameter in umgekehrter Reihenfolge, wobei sich folgerichtig also die Phase III als letzte normalisiert (173).

Auf den Scintifotos, die kurz nach der Injektion die Nierendurchblutung ausdrücken, ist bei Abstoßungskrisen initial noch keine Perfusionsminderung feststellbar. Im fortgeschrittenen Stadium mit klinischer Manifestation allerdings ist die Aktivitätsanflutung und die Aktivitätsverschiebung vermindert. Die Blase erscheint verspätet. Schließlich ist keinerlei Organaktivität mehr ersichtlich (173,207).

Die Diagnose der Abstoßung ist wegen des typischen Kurvenverlaufs allein mit dem RING möglich, allerdings nicht bei einer einmaligen Untersuchung, sondern als Verlaufsbeobachtung, insbesondere zur

differential-diagnostischen Abgrenzung gegen eine Schockniere.

In sechs Fällen fanden wir das Serum-Kreatinin bereits angestiegen, während die Jod-131-Hippuran-Clearance noch als normal berechnet wurde.

Der Kreatinin-Spiegel im Serum ist ein relativ empfindlicher und schnell ansprechender Parameter für die Clearance-Leistung der Nieren; da sein Anstieg aber die Folge einer Clearance-Verschlechterung ist, dürfte er bei guten Clearance-Leistungen nicht ansteigen. Wenn trotzdem bei stark erhöhten Serum-Kreatinin-Spiegeln relativ hohe Clearance-Werte errechnet wurden, so kann diese Diskrepanz nach Pfeifer folgendermaßen zu erklären versucht werden:
Von dem Radio-Hippuran wird das Blut noch recht gut geklärt, es wird aber im Nierenparenchym retiniert und in das Nierenhohlsystem nur verzögert und vermindert ausgeschieden. Auf diese Weise kommt das Radiohippuran einmal relativ schnell aus dem Blut, was sich in einer stark abfallenden Körperretentionskurve ausdrückt und eine recht gute Clearance vortäuscht. Diese Blutklärung ist der Niere möglich, weil bei den minimalen Tracermengen an Radiojod-Hippuran die Transportmaximumsleistung der Niere noch nicht erreicht wird (138,204). Solche latenten Störungen der tubulären Funktion werden z. B. im RING manifest, wenn man die Niere parallel mit PAH belastet, wobei sich dann die physiologisch gleichen Eigenschaften von Radiohippuran und PAH an der Erreichung des Transportmaximums auch in der Körperretentionskurve des Radio-Jod-Hippurans ausdrücken (138).

Grundsätzlich führt eine verminderte Clearance eines nierenpflichtigen Pharmakons zu einem Anstieg seines Serumspiegels.
Zwischen der Abnahme der Clearance des endogenen Kreatinins bzw. des Jod-131-Hippurans und dem Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration besteht normalerweise eine Korrelation, die sich in einem Diagramm gemäß Abb. 17 Seite 71 oben ausdrückt. Aus dieser Kurve kann man entnehmen, daß das Serum-Kreatinin bei schon ziemlich stark reduzierter Clearance keine pathologisch erhöhten Werte aufweist, da noch genügend Kreatinin aus dem Plasma geklärt wird, so lange die Clearance nicht unter eine gewisse Mindestfunktion abfällt.
Diese Erscheinung, daß der Abtransport der nierenpflichtigen Substanz in seiner Kapazität ausreicht, um den Kreatinin-Spiegel im Serum nicht über die Normwerte ansteigen zu lassen, wird der "kreatinin-stumme Clearance-Bereich" genannt.

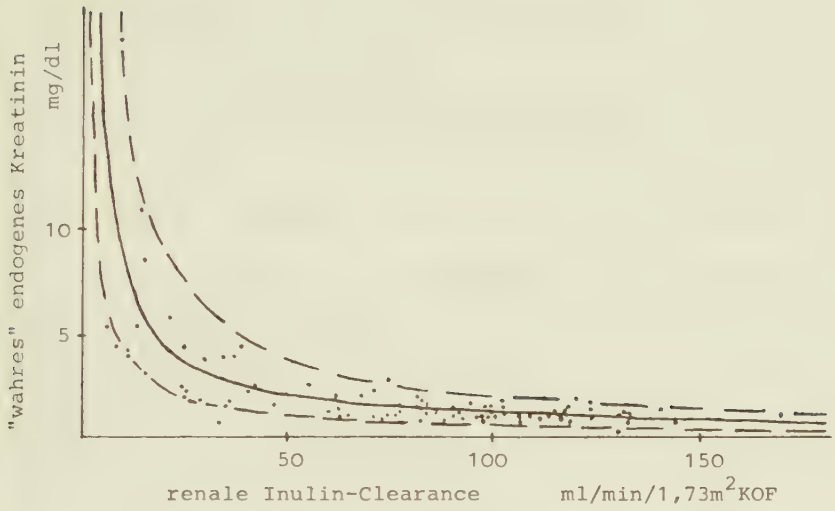
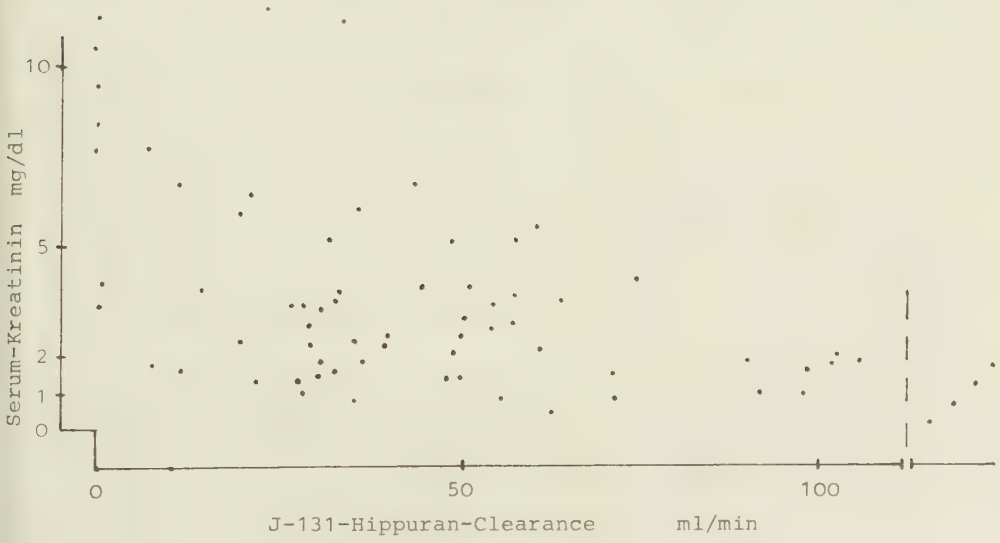


Abb. 17: Nichtlineare Regression der Plasmakonzentration von "wahrem" endogenem Kreatinin auf die renale Inulin-Clearance mit Einzeichnung des 95%-Toleranz-Bereiches (45)

Abb. 18: Korrelation von Serum-Kreatinin mit Jod-131-Hippuran-Clearance, unabhängig vom Versuchstier-Kollektiv

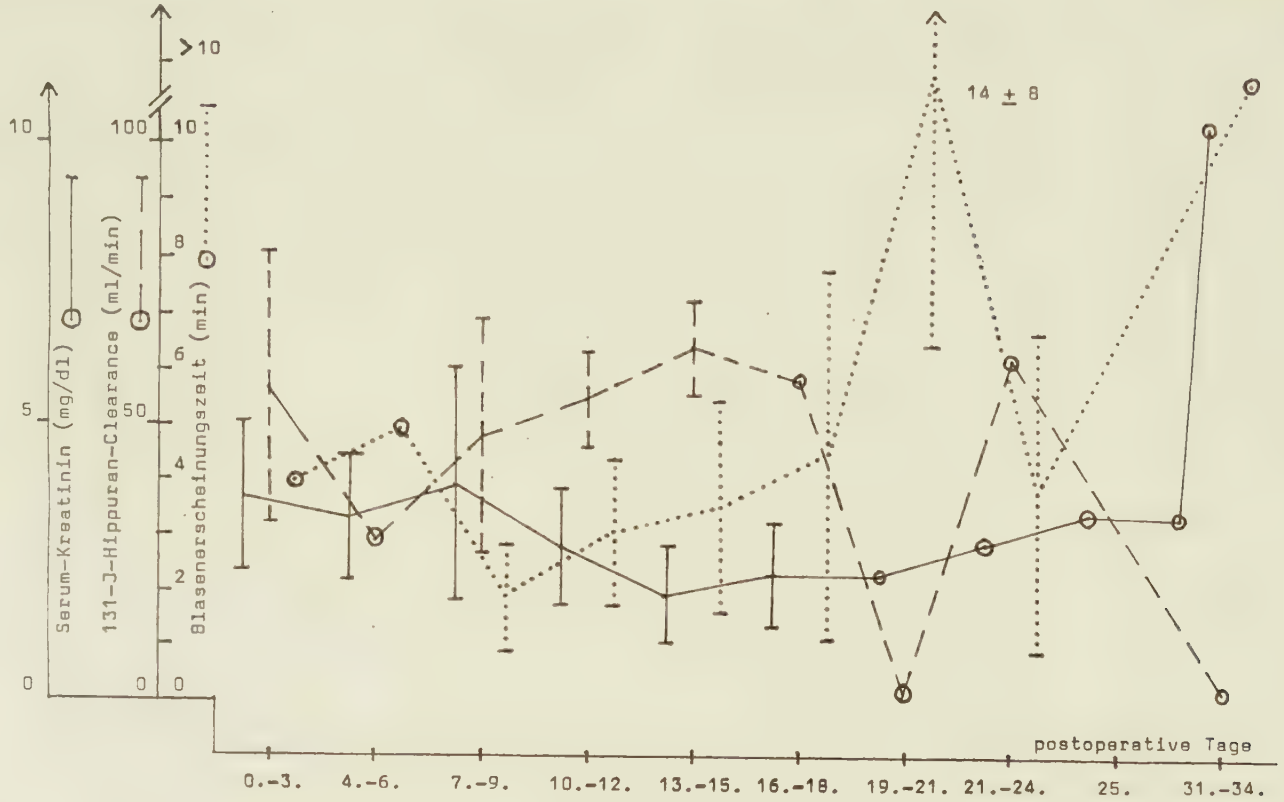


Wir haben auch für unsere Versuchsmeßergebnisse die Jod-131-Hippuran-Clearance in ml pro Minute gegen das Serum-Kreatinin in mg% in einem Diagramm aufgetragen, und erhielten dabei folgende Kurve gemäß Abbildung 18 Seite 71 unten.
Dabei erhielten wir nicht die Ausgeprägte asymptotische Anschmiegung der Punktwolke an die Abszisse und Ordinate, wie bei Abb. 17 Seite 71 oben.
Bei der Interpretation unseres Diagramms muß folgendes berücksichtigt werden:
Die Transplantatnieren wurden spendenden Füchsen mit einem Körpergewicht von ca. 4 kg entnommen und den empfangenden Beagles mit einem Körpergewicht von ca. 10,5 kg implantiert. Selbst dann, wenn die transplantierte Niere, verglichen mit den Spenderverhältnissen, zu ihrer vollen Funktionsleistung zurückfände, wäre das weniger als die Hälfte der Clearance-Leistung, die die empfängereigenen Nieren vor der Transplantation erbracht haben. Wenn nun, wie zu erwarten, die Nieren nach der Transplantation nicht ihre volle Leistung bringen, so sinkt die Nieren-Clearance im Empfänger auf Werte, die nur noch 30% der Leistung ausmachen, die der Empfänger normalerweise benötigen würde. Das sind dann aber schon so geringe Leistungen, daß daraus ein Anstieg des Serum-Kreatinins resultiert, daß also der "kreatinin-stumme Clearance-Bereich" verlassen wird. Trotz befriedigender Nierenleistung konnte also das Serum-Kreatinin im Empfänger ansteigen.

4.2.3 Schock - Erholung - Abstoßung (siehe 3.3.1.3)

Bei den beiden Versuchstieren, die beide aus dem Kollektiv T stammten und bei denen wir die Erholung einer Schockniere nach der Transplantation verfolgten, war von den labor-chemischen Parametern das Serum-Kreatinin kurz postoperativ erhöht, sank in der Mitte des Verlaufs auf normale Werte und nahm bis zum Schluß wieder zu. Der Harnstoff war anfangs und in der Mitte normal bis leicht erhöht und stieg gegen Ende ebenfalls an.
Von den nuclear-medizinischen Parametern, die den renalen Hippurantransport repräsentieren, blieb die Clearance bei beiden Tieren während des ganzen Versuchsverlaufs im normalen Bereich. Das RING veränderte sich von einem angenäherten Norm- zu einem Akkumulationstyp, wobei anfangs alle Phasen gut, dann schwer unterscheidbar waren. Das Sekretionsmaxi-

Abb.19 : Korrelationen mit Mittelwerten und Standardabweichungen der laborchem. und nuklearmed. Parameter Serum-Kreatinin ⊖——, J-131-Hippuran-Clearance ⊖– – – und Blasenerscheinungszeit ⊙.....
Versuchstier-Kollektiv "Schock - Erholung - Abstoßung" (3.3.1.3)



mum T max trat anfangs spät, dann rechtzeitig und gegen Schluß wieder verspätet auf. Die Blase erschien anfangs rechtzeitig, danach auffallend früh, und gegen Schluß verspätet (siehe Abb. 19 Seite 73).
In diesen Parameterveränderungen drückt sich die Normalisierung des Hippurantransportes nach dem postoperativen ischämischen Schock aus, bevor es nach dieser Erholung zu den Erscheinungen der Abstoßung kommt, wie sie in der Reihenfolge ihres Auftretens oben unter 4.2.2 beschrieben wurden.

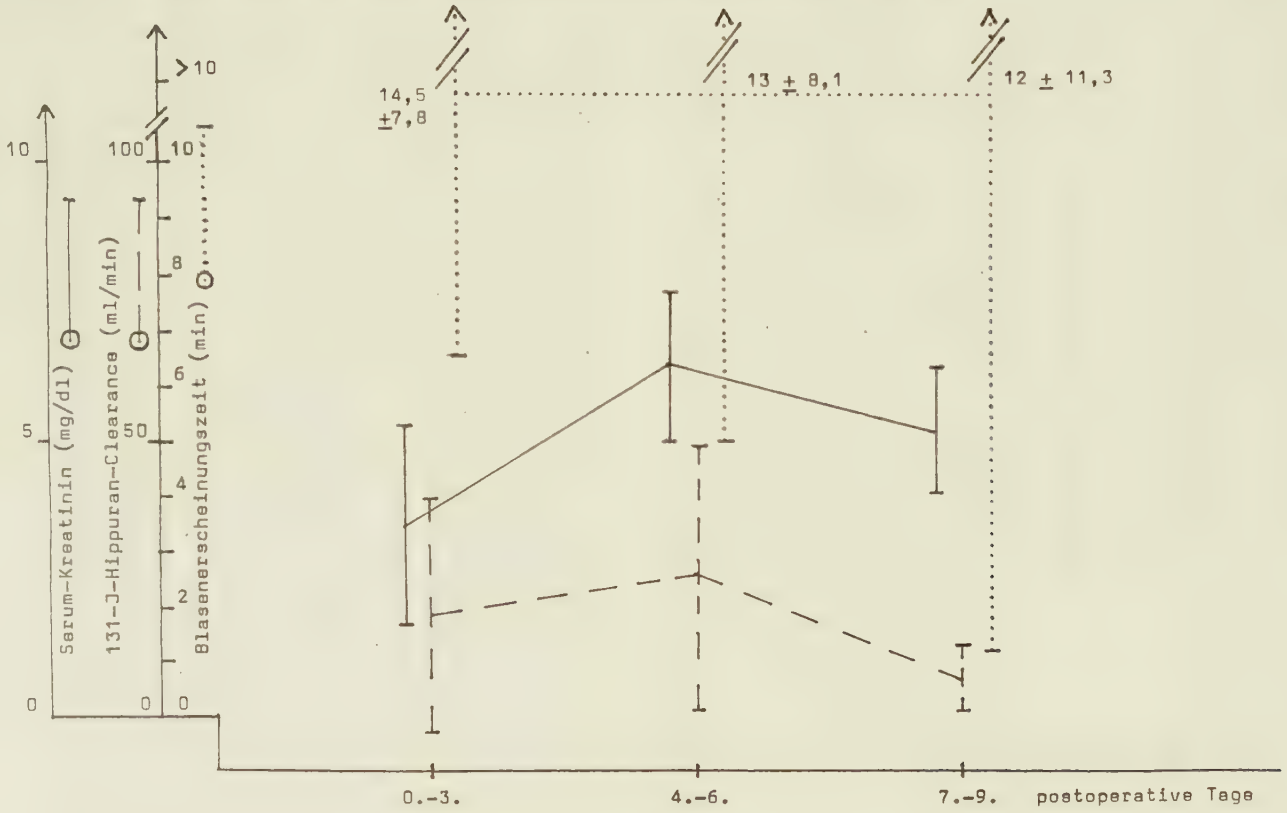
Sowohl im RING als auch auf den Scintifotos erscheint bei klinisch geringem Ausmaß die Exkretionsphase III nach dem Sekretionsmaximum T max verzögert, verlängert und eleviert. Die Sekretionsphase II ist noch unbeeinträchtigt. Unmittelbar nach der Transplantation entspricht das RING einem Akkumulationstyp.
In ausgeprägteren Fällen entwickelt sich im RING ein Klettertyp hin bis zum uncharakteristischen Verspätungstyp. Auf der Kamera-Scintigraphie erscheint die Niere zunehmen aktivitäts-leerer.
Bei einer Reparation der Störung normalisiert sich erst die Phase II, dann die Phase III und das Glomerulumfiltrat mit nachfolgendem Serum-Kreatinin-Spiegel (173).
In der Erholungsphase wird die Phase II steiler, die Phase III fällt steiler ab bis zum Normaltyp.
Wenn also T max schon verlängert und die Clearance noch normal ist, besteht der Verdacht einer Schockniere oder einer beginnenden akuten Abstoßung. Ähnliches gilt, wenn T max erhöht und die Blasenerscheinungszeit noch nicht erhöht ist. Eine Differenzierung zwischen Schockniere und beginnender akuter Abstoßung kann sich nur durch Verlaufskontrolle bewerkstelligen lassen.

4.2.4 Befundkonstellation bei unbefriedigender Nierenfunktion (siehe 3.3.1.4)

Bei den Versuchstieren, bei denen sich die Transplantationsniere nach der Operation nicht mehr zu einer befriedigenden Funktion erholen konnte, waren von den labor-chemischen Parametern Serum-Kreatinin und -Harnstoff von Anfang an erhöht und stiegen bis zum Schluß ständig an.
Die nuclear-medizinischen Untersuchungsbefunde bezüglich der Hippurantransportstörung entsprachen den Stadien der Abstoßung, wie sie in 4.2.2 und 4.2.3 beschrieben wurden (siehe Abb. 20 Seite 75).

Abb. 20: Korrelationen mit Mittelwerten und Standardabweichungen der laborchem. und nuklearmed. Parameter Serum-Kreatinin ⊖——, J-131-Hippuran-Clearance ⊖— — — und Blasenerscheinungszeit ⊖.....

Versuchstier-Kollektiv "unbefriedigende Nierenfunktion" (3.3.1.4)



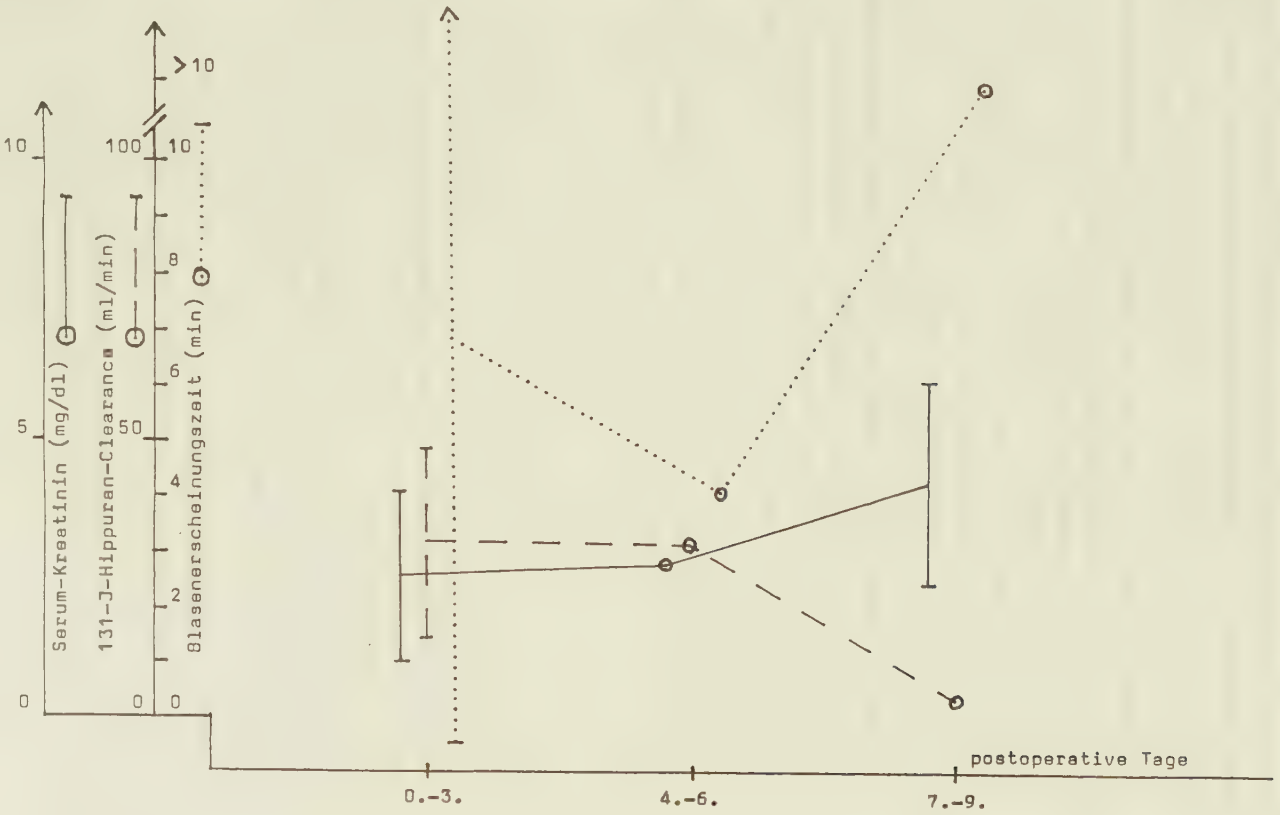
Die Clearance war von Anfang an erniedrigt und sank bis auf unmeßbare Werte ab. Das RING war von einem Akkumulationstyp und entwickelte sich zum Nephrektomietyp. Dessen einzelne Phasen konnten nicht befriedigend unterschieden werden. T max war erhöht und verspätete sich weiter. Gleiches gilt für die Blasenerscheinungszeit. In den Scinti-Fotos bestätigte sich die schlechte Funktion der Nieren.

4.2.5 Abflußbehinderung (siehe 3.3.1.5)

Bei den Versuchstieren mit einer Abflußbehinderung in irgendeiner Form waren von den labor-chemischen Parametern das Serum-Kreatinin und der Serum-Harnstoff anfangs normal und stiegen dann an.
Von den nuclear-medizinischen Parametern war die Jod-131-Hippuran-Clearance anfangs normal und verminderte sich dann. Das RING zeigte bei manchen Hunden von Anfang an einen Nephrektomietyp, bei anderen entwickelte sich dieser von einem Normal- über einen Akkumulationstyp. Bei den letzteren Hunden war T max anfangs nur leicht verspätet; nämliches galt für die Blase (siehe Abb. 21 Seite 77).
In den Scinti-Fotos der Kamera-Sequenz-Scintigraphie konnten wir in einem Falle eindrucksvoll den Austritt von Urin in die Bauchhöhle beobachten.

Im RING erscheint bei einer Abflußbehinderung zuerst die Phase III verzögert bis hin zu einem Akkumulationstyp. Die Phase II flacht sich erst nach sekundärer Schädigung des Nierenparenchyms ab (139).
Bei geringer Abflußbehinderung ist die Hippuran-Exkretion also verzögert, ähnlich wie bei Transplantatischämie, während die Sekretionsleistung noch unbeeinträchtigt ist. Hierbei ist im RING ein spontaner Kulminationspunkt schwer oder nicht feststellbar. Bei einem nicht behobenen Abflußhindernis nimmt die Aktivitäts-Akkumulation kontinuierlich zu. Die Blase erscheint verzögert oder fehlt (173).
Die Diagnose ist bei unmittelbar subpelvin gelegenen Hindernissen schwierig, bei Urinfisteln leicht (173).
Die Abflußbehinderung unterscheidet sich von der Urinfistel durch eine vermehrte Aktivität im gestauten NBKS gegenüber Aktivität außerhalb des harnableitenden Systems (139).
Eine Differenzierung zwischen einem Abflußhindernis, mit Ausnahme der beschriebenen Urinfisteln, und einem Parenchym-Schaden, eine solche Unterscheidung, wie sie bei der klinischen Nierendiagnostik möglich

Abb.21 : Korrelationen mit Mittelwerten und Standardabweichungen der laborchem. und nuklearmed. Parameter
Serum-Kreatinin ⊙——, J-131-Hippuran-Clearance ⊙– – – und Blasenerscheinungszeit ⊙.....
Versuchstier-Kollektiv "operationsbedingte Komplikationen" (3.3.1.5)



ist, konnten wir für die im Vergleich zu den menschlichen Nieren um mehr als die Hälfte kleineren Fuchsnieren nicht machen. Es zeigte sich, daß die scintigraphische Detail-Erkennbarkeit für diese Größenordnung nicht ausreicht. Mit der Sequenz-Scintigraphie ist es hierbei nicht möglich, zwischen Nierenparemchym und Nierenbecken-Kelchsystem zu unterscheiden.
Im fortgeschrittenen Stadium der sekundären Nierenparenchym-Schädigung entwickelt sich allerdings, ebenso wie bei der Transplantatabstoßung, ein uncharakteristischer Verspätungstyp (173).

4.2.6 Arterienstenose (siehe 3.3.1.5)

In unserem Versuchstier-Gut kam nur einmal der Fall vor, daß die Nierenarterie stenosiert war, hierbei war der Blutzufluß allerdings völlig blockiert, so daß wir das Erscheinungsbild einer Nephrektomie hatten. Das RING zeigte von Anfang an einen Nephrektomietyp. Eine Blase konnte nicht festgestellt werden. Die Scinti-Fotos zeigten keine aktivitätsspeichernden Strukturen.

Zur Differenzierung bzw. Lokalisation solcher Perfusionsbehinderung von einer Abstoßung empfähle sich allenfalls eine zusätzliche Arteriographie.

4.3 Differential-Diagnosen

Wie schon unter den entsprechenden Kapiteln aufgeführt, ist die Unterscheidung zwischen einer Abstoßung einerseits und einer Schockniere bzw. Tubulusnekrose andererseits mit nuclear-medizinischen Mitteln bzw. durch das RING allein bei einer einzigen Untersuchung nicht möglich, da es sich bei beiden um vasculäre Geschehen handelt (137,173).
Wenn sie gemeinsam auftreten, ist die Phase II des RING wegen der verminderten Hippuran-Aufnahme zusätzlich abgeflacht (137).

Die Unterscheidung der Abstoßung einerseits von dem Abflußhindernis andererseits, sei es eine postrenale Obstruktion oder eine Urinfistel, ist mittels der Scintigraphie möglich. Bei der Abstoßung wird die Radioaktivität in der ödematisierten Niere retiniert, während das Nierenbecken aktivitätsleer oder aktivitätsgemindert erscheint. Bei der Ab-

flußbehinderung kann wieder weiter unterschieden werden. Bei einem postrenalen Abflußhindernis genauso wie bei einer distalen Ureternekrose ist die Radioaktivität in den postrenalen Abflußwegen retiniert und es erscheint im Nierenbeckenbereich ein Aktivitätsmaximum. Bei einer Urinfistel erscheint Radioaktivität außerhalb des harnableitenden Systems (78,139).
Eine Abgrenzung zwischen Tubulus-Nekrose und Abflußbehinderung ist gleichermaßen mit der Scintigraphie möglich (173).
Wie allerdings schon erwähnt, ist es mit der Sequenz-Scintigraphie bei Fuchsnieren wegen der Größenordnung der Objekte nicht möglich, zwischen Nieren-Parenchym und Nierenbecken-Kelchsystem zu unterscheiden, so daß wir solche Differenzierungen, wie sie bei der klinischen Nierendiagnostik üblich sind, nicht machen konnten.

Ganz allgemein kann zur Differential-Diagnostizierung bei Ausscheidungsstörungen transplantierter Nieren in der ersten postoperativen Phase der Untersuchungsgang gemäß Schema Abb. 22 Seite 80 vorgeschlagen werden.

Zur Früherkennung einer akuten Abstoßung bietet sich im weiteren Verlauf differential-diagnostisch wieder die Kamera-Funktions-Scintigraphie und die Clearance-Bestimmung an.
Eine prärenale Arterienstenose ist dabei schwer nachweisbar.
Bei intrarenal bedingten Funktionsstörungen handelt es sich meist um eine immunologisch bedingte Abstoßung.
Die Jod-Hippuran-Clearance kann dabei als Gradmesser für die Intensität der Abstoßung herangezogen werden. Bei einer akuten Abstoßungsreaktion erscheint die Clearance allerdings nicht so ausgeprägt erniedrigt, wie die sonstigen klinischen Parameter vermuten lassen würden (siehe 4.2.2, Seiten 67 ff.).
Die Unterscheidung zwischen einer postrenalen und einer intrarenalen Nierenfunktionsstörung kann durch die Kamera-Funktions-Scintigraphie erfolgen. Nachteil der Methode ist vor allem die ungenaue bildliche Darstellung, die erst eine Unterscheidung von Objekten ab 1-3 cm erlaubt.

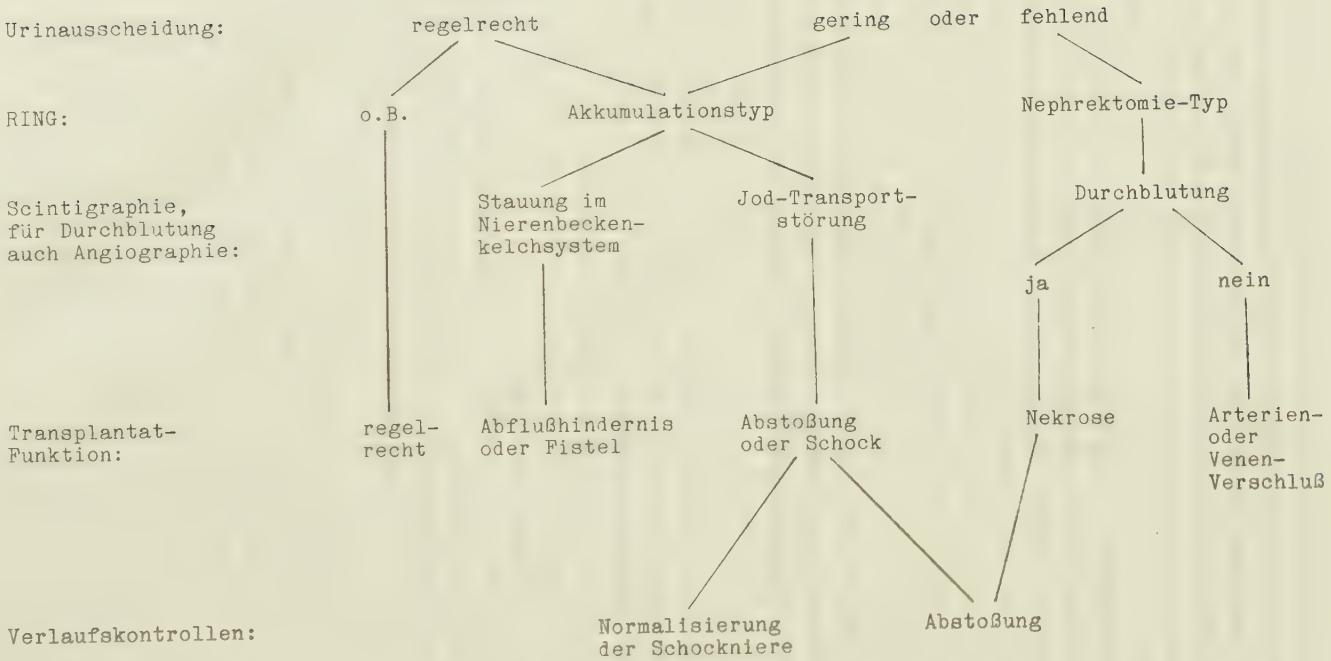


Abb. 22:
Schema für einen Untersuchungsgang bei Ausscheidungsstörungen transplantierter Nieren in der ersten post-operativen Phase.

4.4 Schlußfolgerung

Nach unserer Auffassung hat uns die Kamera-Funktions-Scintigraphie ein zutreffendes Bild von der Nierenfunktion vermittelt und es uns ermöglicht, pathologische Zustände nach der Nierentransplantation frühzeitig zu erfassen.
Dabei ergaben die nuclear-medizinischen Untersuchungsmethoden der Kamera-Funktions-Scintigraphie und der Clearance-Messung mittels Jod-131-Hippuran eine deutliche Übereinstimmung der Teilverfahren und ihrer Befunde. Die (gleichzeitige) Clearancebestimmung nach der Methode von Oberhausen ermöglichte es zudem, die Nierentransplantatfunktion quantitativ zu bestimmen.
Eine deutliche Übereinstimmung bestand aber auch zu den Befunden der herkömmlichen Untersuchungsverfahren der klinischen Chemie, der Histologie sowie der Radiologie.
Durch die große Anzahl von qualitativen, semiquantitativen und quantitativen Parametern ließ sich mit Hilfe der nuclear-medizinischen Befundkonstellation eine hohe Treffsicherheit (173) erzielen.
Eine Überlegenheit der Nuclear-Medizin resultiert daraus, daß die Untersuchungsdurchführung fast nicht von einer Mindestfunktion der Niere abhängt, sondern auch bei Oligo- bis Anurie möglich ist. Noch bei sehr hohen Serumkonzentrationen des Kreatinins und bei sehr niedrigen Clearance-Werten des endogenen Kreatinins lassen sich Nieren-, Ureter- und Blasenmorphologie sowie die Funktionsabläufe der Anreicherung, des intrarenalen Transports und der Ausscheidung beurteilen.
Nur wenn der Verdacht auf Bestehen einer der selteneren Komplikationen des Nierengefäßverschlusses oder pathologischer Veränderungen im Nierenbeckenkelchsystem nuclear-medizinisch nicht ausgeschlossen werden kann, kann der Rückgriff auf die stärker belastenden Methoden der Ausscheidungsurographie und Arteriographie gerechtfertigt sein (52,56,73, 75,78,79,80,157,180,197,205,206).
An Einfachheit und Risikolosigkeit in der Durchführung wird die nuclear-medizinische Untersuchung nur noch von der Sonographie erreicht. Ihre Dominanz ist die Diagnostik renaler und perirenaler raumfordernder Prozesse, wie Cysten, Tumoren, Hämatome, Abszesse, die sonographisch auch meist voneinander zu unterscheiden sind. Als ebenfalls raumfordernder Prozess kann auch die Erweiterung des harnableitenden Systems bei Harnabflußstörungen beobachtet werden, wobei in glücklichen Fällen als Ursache hierfür eine der obigen Raumforderungen gleich mit diagnostiziert werden kann. Auch der sonographisch echofreie Raum der gefüllten Harnblase kann gut dargestellt werden. Die sonographische Größenbestimmung

von Nierentransplantaten ist möglich, hat aber für die Diagnose einer Abstoßungsreaktion keinen gesicherten Wert, da die Nierengröße unabhängig vom Funktionszustand stark schwankt. Für alle Untersuchungen gilt als Grenze ähnlich wie bei der Nuclearmedizin eine Mindestgröße des Objektes von ca. 2 cm (114a,128a,153a).
Im Vergleich mit der Sonographie einerseits gegenüber der radiologischen Methode der Ausscheidungs-Urographie andererseits gestattet auch die Nuclearmedizin mit ihrem Vorteil der geringen Belastung des Patienten durch Wegfall der Blasenkatheterung und einer geringen Ganzkörperstrahlendosis die nahezu unbeschränkt wiederholbare Durchführung der Untersuchung.

Unabhängig davon, wie lange die Transplantation der Niere zurückliegt, ist wichtig, über den Funktionszustand genau Bescheid zu wissen, um frühzeitig Anzeichen einer Störung zu erkennen. Unmittelbar postoperativ ist die Frage, ob eine operationstechnische Komplikation vorhanden ist, frühzeitig zu klären.
Besteht keine Urinausscheidung, so muß differentialdiagnostisch zwischen Nierengefäßverschluß, komplettem Abflußhindernis und einer Schockniere unterschieden werden. Zeigt sich im RING eine Anreicherung mit einem RING-Akkumulationstyp, so kommt eine Schockniere als Ursache infrage; ein RING-Normaltyp läßt ein Abflußhindernis wahrscheinlich werden. Weist jedoch das RING keine Anreicherung nach, ist ein Nierengefäßverschluß anzunehmen, und arteriographisch abzuklären.
Die Kontrollen der folgenden Tage gelten bei regelrechter Urinausscheidung vor allem den Frühzeichen einer akuten Abstoßungskrise, der Anhebung des Kurvenverlaufs der Ausscheidungsphase und der Verlängerung der Zeit des Sekretionsmaximums T max (75,78,80,137).
Bei befriedigender Klärung der Fragestellung muß kein erhöhtes Infektionsrisiko durch unnötige Steigerung der Immunsuppression eingegangen werden (142,143,144).
Bei bestehender Schockniere läßt sich anhand der Rückbildung der pathologischen Befunde der Radio-Isotopen-Nephrographie die Restitutionstendenz beurteilen.
Im weiteren postoperativen Verlauf bleibt die Gefahr einer akuten Abstoßung, einer Nierenarterienstenose oder eines Abflußhindernisses bestehen.

Unter immunsuppressiver Therapie wurden die Gefäße der Hunde brüchig und sie zerplatzten leicht. Dies hatte zur Folge, daß es im Verlauf der mehrmaligen Untersuchungen sehr schwar war, Radioaktivität zu

injizieren und am Ende einer Untersuchung Blut für die Clearance-Messung zu entnehmen. Abgesehen von diesen Gefäßkomplikationen konnten die Untersuchungen beliebig oft und ohne besondere Belastung für die Hunde durchgeführt werden. Wie wir glauben, hat sich die Kamera-Funktions-Scintigraphie mit gleichzeitiger Clearancebestimmung aus den genannten Gründen den herkömmlichen Methoden als ebenbürtig, wenn nicht sogar wegen ihrer einfachen Anwendbarkeit als überlegen erwiesen.

Sie leistet damit einen großen Beitrag bei der Bewältigung der Probleme und Komplikationen, durch die die Erfolge der Nierentransplantation gefährdet sind.

5 Zusammenfassung

Nach einer kurzen Einführung in die Bedeutung der xenogenen (heterologen) Nierentransplantation und in die Pathologie der transplantierten Niere wird in dieser Arbeit untersucht, ob mit Hilfe der Nuclearmedizin die Transplantatfunktion nach xenogener (heterologer) Nierentransplantation beurteilt und Komplikationen frühzeitig erkannt und die Organfunktion Verlaufskontrollen unterzogen werden können.

Die Untersuchungen wurden an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München durchgeführt.

Als Untersuchungsverfahren wurde die Kamera-Funktions-Scintigraphie (=KFS), d. h. also die Kamera-Sequenz-Scintigraphie (=KSS) und die Radio-Isotopen-Nephrographie (=RING) zusammen mit der Clearance-Messung in einem Arbeitsgang eingesetzt. Dies wird durch die Scintillationskamera ermöglicht, die neben der kamerasequenzscintigraphischen Beobachtung die gleichzeitige Ableitung von Funktionskurven gestattet. Die Clearance-Messung erfolgte in Abwandlung der Methode von Oberhausen aus Gewebe-Aktivitäts-Abfallkurven, die mit einer Körpermeßsonde aufgenommen werden.
Als nierenpflichtiges Radiopharmakon, das der tubulären Sekretion unterliegt, wurde Jod-131-Hippuran eingesetzt.

Es wurden in 112 Untersuchungen 33 Hunde, denen ein Fuchsnieren-Transplantat implantiert war, vom Tag der Operation bis zur sicheren Funktionslosigkeit des Transplantates untersucht. Von diesen Hunden waren 5 Hunde mit Anti-Makrophagen-Serum (=AMS), 20 Hunde mit Anti-Lymphozyten-Globulin (=ALG) und Prednisolon nach Induktion einer Immuntoleranz gegen ALG immunsuppressiv vorbehandelt, und eine Kontrollgruppe von 8 Hunden, die Nierentransplantate von Dingos erhielt, ohne Immunsuppression belassen worden.

Die nuclear-medizinischen Befunde wurden auf ihre differentialdiagnostische Wertigkeit untersucht und mit herkömmlichen Befunden verglichen, wie sie sich aus der laborchemischen Messung von Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff ergeben. Ferner wurden unsere Diagnosen durch Sektionen am Pathologischen Institut der Universität München makroskopisch und histologisch überprüft.

Wir konnten Nierentransplantatfunktionen, die bis zum exitus des Versuchstieres normal blieben, Schocknieren mit bzw. ohne nachfolgender zwischenzeitlicher Erholungsphase, akute Abstoßungskrisen und operativ bedingte vasculäre und urologische Komplikationen beschreiben.

Die Kamera-Funktions-Scintigraphie (=KFS) als simultane Durchführung der Kamera-Sequenz-Scintigraphie (=KSS) und der Radio-Isotopen-Nephrographie (=RING) und die Clearance-Messung mittels Jod-131-Hippuran erfüllte die Untersuchungsziele.

Die Kamera-Sequenz-Scintigraphie (=KSS) gestattete eine ausreichende Übersicht über die einzelnen Funktionsabschnitte Anreicherung, Glomerulofiltration bzw. Tubulosekretion und intrarenalen Transport sowie in gewissen Grade die Abgrenzung prä-, intra- (Parenchym, Nierenbeckenkelchsystem), und postrenaler Abschnitte.

Die Radio-Isotopen-Nephrographie (=RING) erlaubt mit Hilfe der RING-Typen und RING-Parameter schon eine frühzeitige Diagnostik der Transplantatkomplikationen. Leichte Veränderungen der RING-Parameter gestatten die Beobachtung einer Verstärkung oder Abschwächung einer akuten Abstoßungskrise, einer sich restituierenden Nierenfunktion einer Schockniere oder eines sekundären Parenchym-Schadens, wenn diese mit anderen Untersuchungsmethoden noch nicht faßbar sind und ermöglicht die Abklärung der Ursache einer Oligo- oder An-Urie.

In den entsprechenden Abschnitten wurden differential-diagnostische Fragen diskutiert.

Die nuclear-medizinischen Befunde der Kamera-Funktions-Scintigraphie und der Clearance-Messung stimmen untereinander und mit den Befunden der herkömmlichen parallel eingesetzten Untersuchungsverfahren gut überein.

Neben der diagnostischen Zuverlässigkeit der nuclear-medizinischen Untersuchungsmethoden in Bezug auf unsere Fragestellung zeichnet sich das Verfahren durch seine einfache und für die Hunde schonende Durchführbarkeit aus. Aufgrund der bisherigen Erfahrungen glauben wir deshalb, daß die angewandten nuclear-medizinischen Untersuchungsverfahren einen wertvollen Beitrag zur Funktions- und Verlaufskontrolle xenogener (heterologer) transplantierter Nieren leisten können und daher weiterhin routinemäßig durchgeführt werden sollten.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1 Abel, Schneider:
Versuchstierkunde, Bd. 15
Tabelle 2 und 3, Blutmeßwerte für Beagles

2 Arndt J., Voigt R., Unverricht A.:
Zum Informationswert des ING bei kompensatorischer Hyperplasie der Restniere nach Nephrektomie
Röfo, 118 (1972) 197-200

3 Askonas B.A., Rhodes J.M.:
Immunogenicity of antigen-containing ribonucleic acid preparations from makrophages.
Nature 205 (1965) 470

4 Avramovici A.:
Les transplantation du rein.
Lyon chir. 21 (1924) 734

5 Bach J.F.:
Les serums antilymphycytes II
Europ.J.Clin.Biol. Res. 3 (1970) 431

6 Balch C.M., Diethelm A.G.:
The pathophysiology of renal allograft rejection.
J. surg. Res. 12 (1972) 350

7 Belzer F.O., Wreed T.H., Pryor J.P., Kountz S.L., Dunphy J.E.:
Cause of renal injury in kidneys obtained from cadaver donors
Surg. Gynecol. Obstet. 130 (1970) 467

8 Benacerraf B.:
Cell-associated immune reactions.
Cancer Res. 28 (1969) 464

8 Ben-Hur N., Solowey A.C., Rapaport F.T.:
The xenograft rejection phenomenon 1. Response of the mouse to rabbit, guinea pig and rat skin xenografts.
Israel J. Med. Sci. 5 (1969) 1

10 Billingham R.E., Brent L., Medawar P.B.:
Actively acquired tolerance of foreign cells.
Nature (Lond.) 172 (1953) 603

11 Billingham R.E., Brent L., Medawar P.B.:
Quantitative studies on tissue transplantation immunity.
III. Actively asquired tolerance.
Phil. Trans. B 239 (1956) 357

12 Billingham R.E., Krohn P.L., Medawar P.B.:
Effect of cortison on survival of skin homografts in rabbits.
Brit. med. J. 1157 (1951)

13 Biro C.E., Guadalupe G.:
The antigenicity of aggregated and aggregate-free humanglobulin for rabbits.
Immunology, 8 (1965) 411

14 Blaufox M.D., Merrill J.P.:
Simplified Hippuran Clearance measurement of renal function in man with simplified Hippuran clearances
Nephron 3 (1966) 274

15 Blaufox M.D., Merill J.P.:
Evaluation of renal transplant function by iodohippurate sodium 131-J
J.Amer.med.Ass. 202 (1967) 575

16 Blaufox M.D., Potchen E.J., Merill J.P.:
Measurement of effective plasma flow in man by external counting methods
J.Nucl.Med. 8 (1967) 77

17 Branch R.A., Coles G.A., Eynon E., Jones G.R., Lowder E.:
The use of radiocative hippuran in the menagement of cadaveric renal transplants
Br.J.Radiol. 44 (1971) 697

18 Breit A., Reindl P., Grotemayer P.:
Wertigkeit nuclearmedizinischer Funktionsdiagnostik (Autofluoroscope) im Vergleich mit Röntgen-Darstellung der Nieren (Pyelogramm, Angiogramm)
Röfo 116, 1 (1972) 93-109

19 Brendel W.:
Intravenous use of high dosage of ALG.
Laval Medical 41 (1970) 255

20 Brendel W.:
The clinical use of ALG.
Transplant. proc. 3 (1971) 280

21 Brendel W., Chaussy Ch.:
Grundlagen und Ergebnisse xenogener Organtransplantationen.
Werk-Verlag Banaschewsky, München

22 Brendel W., Duswald K.H., Scheel J. von, Chaussy Ch., Sollinger H.W., Hammer C.:
Prolonged survival time of canine xenografts using a new schedule of horse-anti-dog-lymphocytic globulin (ALG) therapy.
Transplant. proc., Vol. IX (March 1977)

23 Brendel W., Hammer C:
Modifikation der hyperakuten xenogenen Abstoßungsreaktion = HXAR
Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin einschl. experimentelle Chirurgie = Research in experimental medicine
157 (1972) 259-262

24 Brendel W., Land W.:
Grundlagen der Therapie mit Antilymphozytenglobulin.
Aus: Autoimmunkrankheiten,
Schattauer Verlag (1969) Stuttgart - New York

25 Brendel W., Seifert J., Ring J.:
Die klinische Anwendung von Antilymphozytenglobulin (ALG).
Münchner Med. Wschr. 35 (1975) 117

26 Brown D.W.:
Quantitative approach to the I-131-renogram
J.Amer.med.Ass. 186 (1963) 211

27 Buchborn E., in: Siegenthaler,
Klin. Pathophysiologie S. 888
Thieme Stgt. (1976)

28 Burnet F.M., Fenner F.:
The production of antibodies.
Melbourne, Australia: Mac Millan Co., Ltd. (1949)

29 Calne R.Y., White H.J.C., Herbertson B.M., Millard P.R., Davis O.R., Salaman J.R., Samuel J.R.:
Pig to baboon liver xenografts.
Lancet I (1968) 1176

30 Calne R.Y.:
Organ transplantation between widely disparate species.
Transpl. proc. 2 (1970) 550

31 Carrol R.N.P., Chisholm G.D., Shackman R.:
Factors influencing early function of cadaver renal transplants
Lancet 551 (1969) 9

32 Chaussy Ch., Hammer C., Eisenberger F., Scheel J. von, Land J., Pielsticker K., Brendel W.:
Some aspects of the rejection of xenogeneic kidney transplants in the different donor-recipient combinations.
Europ. Surg. Res. 4 (1972) 223

33 Chaussy Ch., Hammer C., Eisenberger F., Scheel J. von, Land J., Pielsticker K., Brendel W.:
Some aspects of the rejection of xenogeneic kidney transplants in the different donor-recipient combinations.
7th Congress of the Society for Experimental Surgery (1972)

34 Chaussy Ch., Hammer C., Scheel J. von, Eisenberger F., Land W., Pielsticker K., Klein U., Brendel W.:
Verhalten xenogener Nierentransplantate im nahverwandten Speziessystem.
Tes. exp. Med. 157 (1972) 215

35 Chaussy Ch., Hammer C., Scheel J. von, Pielsticker K., Pfeifer K. J., Pongratz H., Brendel W.:
Xenogeneic skin and kidney transplants in a closely related canine system fox-dog.
Transplantation 20 (1975) 150

36 Chaussy Ch., Hammer C., Sollinger H.W., Scheel J. von, Roscher E., Pongratz H.:
Latest results in xenogeneic organ transplantation.
6th Round Table Symposium on applied Immunology, Kitzbühel, 34 (1975)

Chaussy Ch., Hammer C., Scheel J. von, Eisenberger F., Pfeifer K.J., Rothe R., Land W.,Pielsticker K., Brendel W.: Immunsuppressiver Effekt eines AMS bei xenogener Nierentransplantation
37 Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum (1973)

Chisholm G.D., Kalastilake A.E., Paradimitriou M. The diagnosis of rejection in renal allotransplants in man
38 Lancet 1 (1969) 904

Coulin K.: Die Behandlung neurologischer Autoimmunkrankheiten mit Ductus-Thoracicus-Drainage und ALG nach dem Schema der "Maximalen Immunsuppression"
39 Inauguraldissertation, München (1976)

Davidson H.D., Loken M.K., Amplatz K.: Isotope renography and renal arteriography in the evaluation of renal transplants
40 Amer, J. Roentgenol. 105 (1969) 682

Dempster W.J.: The effects of cortisone on the homotransplanted kidney.
41 Arch. Int. Pharmacol. 95 (1953) 253

Denman A.M., Denman E.J., Holberow E.J.: Immunsuppressive effects of lymphoid cell proliferation in mice receiving antilymphocytic globulin.
42 Nature 217 (1968) 177

Denman A.M., Frenkel E.P.: Studies of the effect of induced immune lamphopenia. I. Enhanced effect of rabbit anti-rat lymphocyte globulin in rats, tolerant to rabbit immunglobulin.
43 G. J. Immunol. 99 (1967) 498

Documenta Geigy - wissenschaftliche Tabellen Redaktion K. Diem und C. Lentner 7. Auflage 1968
44 Geigy pharmazentikon, Wehr (Baden)

Documenta Geigy - wissentschaftliche Tabellen
45 7. Ausgabe, Thieme Verlag Stuttgart 1975

Dresser D.W.: Specific inhibition of antibody production. II. Paralysis induced in adult mice by small quantities of protein.
46 Immunology 5 (1962) 378

Dresser D.W.: The effectiveness of lipid and lipidophilic substances on adjuvants.
47 Nature (Lond.) 191 (1969) 1169

Dresser D.W., Gowland G.: Immunological paralysis induced in adult rabbits by small amounts of a protein antigen.
48 Nature (Lond.) 203 (1964) 733

Dresser D.W., Mitchison N.A.:
The mechanism of immunological paralysis.
49 Advanc. Immunol. 8 (1968) 129

Egleston T.A., Acchiardo S., Rodriguez-Antunez A., Nakamoto, S.
131-I Hippuran in the Evaluation of Transplanted Kidneys
50 Radiology 93 (1969) 1145

Eigler J.:
Nuklearmed. Funktionsdiagnostik in der klinischen Nephrologie
51 Internist (1969) 346

Faul P., Jabour A., Pichlmaier H., Enzenbach R.:
Chirurgische Komplikationen bei Nierentransplantationen
52 Langenbecks Archiv für Chirurgie 325 (1969) 750

Feigelsen M.P.:
Relationship between hepatic enzyme induction, glutamate formation and purine nucleotide biosynthesis in gluccorticoide action.
53 J. biol. Chem. 241 (1965) 58

Fishman M.:
Antibody formation in vitro
54 Arch. Intern. Med. 123 (1969) 713

Fishman M., Adler F.:
Antibody formation initiated in vitro.
55 J. Exp. Med. 117 (1961) 837

Fletcher E.W.L., Lecky, J.W.:
The radiological demonstration of urological complications in renal transplantation
56 Br. J. Radiol. 42 (1969) 886

Fletcher E.W.L., Lecky J.W.:
The radiological size of renal transplants - a retrospective study
57 Br. J. Radiol. 42 (1969) 829

Floersheim G.L.:
Transplantationsbiologie
58 Springer Verlag (1971)

Gilette R.W., Lange E.M.:
Kinetic studies of macrophages.
59 Transplantation 11 (1971) 94

Gottlieb A.A.:
60 Antigens, RNAs, and macrophages.

Granger G.A., Weiser R.S.:
Homograft target cells: Specific destruction in vitro by contact interaction with immune macrophages.
61 Sciens 145 (1964) 1427

Granger G.A., Weiser R.S.:
Homograft target cells: Contact destruction in vitro by immune macrophages.
62 Science 151 (1966) 97

Gurland H.J., Brunner F.P., Dehn H. von, Härlen H., Parson F.M., Schärer K.:
Combined report on regular dialysis and transplant in Europe, IV, 1973
Proceed. of the Europ. dialysis and associat.
63 Vol. 11 (1974) 2

Guttman R.P., Carpenter C.B., Midquist R.P., Mersill J.P.:
Renal transplantation in the inbred rat.
II. A study of hererologous anti-thymocyte sera.
64 J. exp. Med. 126 (1967) 1099

Hagl S., Beck G., Brendel W., Land W., Mayr N., Mendler N., Pielsticker K., Sebening F.:
Xenogeneic heart transplantation in a closely related species system fox-dog.
65 Germ. med. Mon. 1,3-4 (1971)

Hamburger J., Crosnier J., Dromont J.:
Experiences with 45 renal homotransplantations in
66 man Lancet I (1965) 985

Hamburger J., Dromont J.
Functional and morphological alterations in long term kidneys transplants
In: Human Transplantation, S. 201-214
67 F.T. Rapaport, J. Dausset, Grune and Stration, New York 1968

Hammer C., Chaussy Ch., Krebs K., Fiedler H., Pongratz H., Brendel W.:
A new concept for classification of xenograft rejection.
2nd Joint Meeting Garmisch Partenkirchen, 1973
68 Europ. Surg. Res. 5 (1973) 19

Hammer C.:
Inaugural-Dissertation
69 München (1972)

Hammer C., Chaussy Ch., Scheel J. von, Vriesendorp H.M., Pfeifer K.J., Brendel W.:
Kidney transplantation in the fox-dog system. Treatment with horse-anti-dog-antilymphocyte clobulin (ALG) and horse-anti-dog-antimacrophage serum (AMS).
70 Tissue Antigens 3 (1973) 145

Hammer C., Chaussy Ch.:
Experimentelle Grundlagen der xenogenen Organtransplantationen.
71 Langenbeckpreis (1974)

Hansen N.E., Weeke E.:
Renal Transplantation and Muramidase Activity
72 Acta med. scand. 183 (1970) 317

Hartweg H., Schmitt H.E., Friedrich R., Rutishauser G., Thiel, G.
Der Beitrag der Radiologie zur Abstoßung transplantierter Nieren
73 Schweiz. Med. Wschr. 100 (1970) 73

Hayes M., Swenson L.A., Taplin G.V.:
Rapid Sequential Renal Scanning
74 Radiology 91 (1968) 984

Heidenreich P., Hör G., Pabst H.W., Bössner O., Pichlmaier H., Edel H.H.:
Funktions- und Lokalisationsdiagnostik mit dem 133m-Indium-Eisen-Äthylendiamintetraacetat-Komplex (EDTA) nach Nierentransplantation
75 Langenbecks Arch. Chir. 328 (1970) 91

Hinman F., Schmäelzle J.F., Belzer F.O.
Urinary tract infection and renal homotransplantation: II. Post-Transplantation bacterial invasion
76 J. Urol. 101 (1969) 673

Hör G., Steinhoff H., Heinze H.G.:
I 131-Injection for quantitative Determination of GFR. Camparative Study of Chemical and Nuclear Clearance in Man.
77 Radiology 92 (1969) 220

Hör G., Frey K.W., Bössner O., Langhammer H., Pabst H.W., Paul P., Pichlmaier H., Edel H.H., Heidenreich P.:
Nuklearmedizinische und nephrologische Verlaufskontrollen nach Nierentransplantation
78 Dtsch. Rö. Kongreß (1970)

Hör G., Pabst H.W., Pfeifer K.J., Heidenreich P., Langhammer H., Heinze H.G.:
Radionuclides in Renal Transplantation
79 J.Nucl.Med. 11(1972) 795

Hör G., Papbst H.W., Edel H.H.:
Möglichkeiten nuklearmedizinischer Diagnostik nach Nierentransplantationen
80 Münchner Med. Wochenschrift 21 (1969) 1190

Hopf U.:
Immuntoleranz
81 Immunität und Infektion, 2, Nr. 1, (1974) 55-62

Hopf U., Fink U., Fateh-Moghadam A., Land W., Roscher R., Frick E., Brendel W.:
Therapieversuche von Autoimmunkrankheiten mit xenogenem ALG
82 Verh. dtsh. Ges. Innerer Med. 76 (1970) 90

Hopf U., Land W., Seifert J., Fateh-Moghadam A., Brendel W.:
Induction of tolerance of horese-gammaglobulin fractions in adult dogs.
83 Brit. J. Surg. 56 (1969) 617

Hopf U., Seifert J., Land W., Lob G., Brendel W.:
Versuche zur Toleranzinduktion mit Blutzellen im Hunde-Ratten-System
84 2. Tagung d. Ges. f. Immunol., Wien (1970)

Hosain F., Reba R.C., Wagner H.N.:
Measurement of GFR using Chelated Ytterbium-169
85 Int.J.Appl.Rad.Isot. 20 (1969) 517

Hosain F., Reba R.C., Wagner H.N.:
Visualization of Renal Structure and Function with Chelated Radionuclides
86 Radiology 93 (1969) 1135

Howard R.J., Dougherty S.F., Notkins A.L., Mergenhagen S.E.:
Prolongation of skin homografts by rabbit anti-mouse lymphocyte serum in mice rendered tolerant to rabbit-globulin.
87 J. Immunol. 101 (1968) 301

Humphrey J.H., White R.G.:
Kurzes Lehrbuch der Immunologie.
88 G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1972)

Jaboulay M.:
Greffe de reins au pli du coude par soudures arterielles er veneuses.
89 Lyon med. 107 (1906) 575

James K.:
Antiolymphocyte antibody. - A review.
90 Clin. exp. Immunol. 2 (1967) 615

Kaiser H.:
Cortisonderivate in Klinik und Praxis
91 Merck AG, Darmstadt (1973), Thieme-Verlag Stuttgart

Keidel W.D., Ullrich K.J.:
Lehrbuch der Physiologie
92 Thieme Verlag, Stuttgart (1967)

Keller R.:
Immunologie und Immunpathologie.
93 Thieme-Verlag Stuttgart (1977)

Kissmeyer-Nielsen F., Olsen S., Petesen V.P., Fjeldborg O.:
Hyperacute Rejection of Kidney Allografts associated with pre-existing Humoral Antibodies against Donor Cells
94 Lancet 2 (1966) 662

Kölsch E., Mitschison N.A.:
The subcellular distribution of antigen in macrophages.
95 J. exp. Med. 128 (1968) 1059

Kountz S.L., Laub D.R., Cohn R.
Detecting and treating early renal homotransplants rejection
96 J. Amer. med. Ass. 191 (1965) 997

Krueger R.P., Sanders A.P., de Maria W., Baylin G.J.:
Analysis of the radio-renogramm curve
97 Amer. J. Roentgenol. 86 (819) 1961

Kuemmerle H.B., Garett E.R., Spitzky K.H.:
Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie.
98 Urban und Schwarzenberg, München (1976)

Lance E.M., Dresser D.W.:
Antigenicity in mice of antilymphocyte-globulin.
99 Nature (Lond.) 215 (1969) 288

Lance E.M., Medawar P.B.:
Immunosuppressive effects of heterologous antlymphocyte serum in monkeys.
100 Lancet, I (1970) 167

Land W.:
Möglichkeiten und Grenzen der xenogenen Organtransplantation.
101 Der Chirurg 42 (1971) 172

Land W.:
Versuche zur Induktion einer Immuntoleranz gegen artfremde Gammaglobulinfraktionen als Maßnahme zur Verhütung von Unverträglichkeitsreaktionen bei Fremdserumbehandlung.
102 Habilitationsschrift, München (1974)

Land W., Brendel W.:
Einige Aspekte zur Therapie mit ALG.
103 Therapiewoche 21, 7 (1971) 534

Land W., Brendel W., Hopf U., Seifert J.:
Versuch zur Induktion einer immunologischen Toleranz gegen Pferde-IgG am Menschen.
104 Klin. Wschr. 48 (1970) 241-244

Land W., Brendel W., Seifert J., Fateh-Moghadam A., Pichlmayr R.:
Induction of immunological tolerance to xenogeneic IgG in adolt dags.
Exerpta Medica Int. Cong. Series No. 197, Pharmacological treatment in organ and tissue transpl. Proceedings of an
105 Int. Symp., Milano (1969)

Land W., Fateh-Moghadam A., Brendel W., Seifert J., Hopf U., Lob G.:
Weitere Untersuchungen zur Induktion einer Immuntoleranz gegen PIgG bei ALG-behandelten Patienten.
Vortrag: 3. Tagung der Gesellschaft für Immunbiologie,
106 Marburg (1971)

Land W., Seifert J., Fateh-Moghadam A., Hopf U., Brendel W.:
Immunological Tolerance induced in adult dogs by small amounts of horse IgG.
107 Transplant. Vol. 8, No. 5 (1969) 745-750

Land W., Seifert J., Fateh-Moghadam A., Hopf U., Brendel W.:
Induktion einer Immuntoleranz gegen Pferdeserum-IgG beim erwachsenen Hund.
108 Z. ges. exp. Med. 151 (1969) 117

Land W., Seifert J., Fateh-Moghadam A., Hopf U., Brendel W.:
Immunological tolerance induced in adult dogs by small amounts of horse-IgG.
109 Transplantation, 8 (1969) 748

Land W., Seifert J., Hopf U., Fateh-Moghadam A., Brendel W.:
Untersuchungen zur Induktion einer Immuntoleranz gegen Pferdegammaglobulin beim erwachsenen Hund.
110 Zschr. Immunol. Forschung 141 (1970) 94

Levey R.H., MEdawar P.B.:
Nature and mode of action of antilymphocytic serum.
111 Proc. Nat. Acad. Scie. (Wash.) 129 (1966) 164

Lob G., Seifert J., Brendel W.:
Side effects due to i.v.-ALG treatment in autoimmune diseases.
ALG-Workshop, Bad Soden, 1973, Behring Institut Mitteil.
112 Nr. 51 (1972) 253

Lubin E., Lonitus Z., Rosenfeld J., Levi F.:
Kidney scanning with hippuran, a necessary complement for correct interpretation of renography in the transplanted kidney
IAEA-Symposium on medical raioisotope scintigraphy
113 Salzburg, 6.-14.8.1968

Luck R.J., Wilson P.E., Feldman D., Vayo W.:
Numerical evaluation for J-131-renograms in homotransplanted kidneys
114 Brit. J. Urol. 38 (1966) 371

Lutz H.: Ultraschalldiagnostik in der Inneren Medizin
114a Springer-Verlag, Berlin 1978

Magnusson G., Collste L., Franksson G., Lundgren G.
Radiorenography in clinical transplantation
115 Scand. J. Urol. Nephrol. 1 (1967) 132

Marshman A.W.J., Hart M. van der, Loghem J.J. van:
Antigenic differences between macrophages and lymphocytes.
116 Clin. exp. Immunol. 6 (1970) 899

Martin W.J., Miller J.F.:
Site of action of antilymphocyte globulin.
117 Lancet 11 (1967) 1285

May P., Oberhausen E., Kirsch W.:
Die seitengetrennte Bestimmung des effektiven Nieren-plasmastroms mit Radioisotopen
118 Dtsch. med. Wschr. 4 (1971) 152

Meade R.C., Carlson J.C., Ruetz P.P.:
Comparison of Methods for Renogram Evaluation
119 J.Nucl.Med. 1 (1968) 40

Mitchison N.A.:
Transplantation Immunology. In: Organ Transplantation today, ed. by N.A. Mitchison, Baltimore: Williams &
120 Wilkins Co (1969)

Mitchison N.A.:
Induction of immunological paralysis in two zones of dosage.
121 Proc. Roy.Soc. B 161 (1975) 275

Mitchison N.A.:
The dosage requirement of immunological paralysis by soluble proteins.
122 Immunology 15 (1968) 509

Müller-Beißerhirtz P., Ziegler M., Winkel K. zum, Bedahn D., Encke A., Pöphu R., Ruland S.:
Die Sequenzszintigraphie und die Angiographie zur Diagnostik der Abstoßungskrisen von experimentellen Nierentransplantationen.
123 Fortschr. Röntgenstr. 113 (1970) 148

Najarian J.S., Foker J.E.:
Mechanisms of kidney allograft rejection.
124 Transpland. Proc. 1 (1969) 184

Neuhof A.:
The transplantation of tissues.
125 New York, London: D. Appleton and Co. (1923)

Oberhausen E., Romahn A.:
Bestimmung der Nierenclearance durch externe Gammastrahlung.
In: Radionuklide in Kreislaufforschung und -diagnostik
126 Schattauer Verlag Stuttgart-New York (1968) 323

Oberhausen E., Kirsch:
Seitengetrennte Bestimmung des effektiven Nierenplasmastromes
mit Radio-Isotopen
127 Deutsche Medizinische Wochenschrift 96 I (1971) 152-155

Oberhausen E., Kunkel R., Emrani J., Thocz R.:
Funktionsuntersuchungen mit teilabgeschirmten Ganzkörperzähler.
In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung
128 Vlg. Urban u. Schwarzenberg Mchn.-Bln.-Wien Bd. 9 (1970) 181

Otto P.: Die Ultraschalldiagnostik bei Erkrankungen des Abdominal- und Retroperitonealraumes
128a Verlag Hans Huber, Bern, 1973

Owen R.D.:
Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between
bovine twins.
129 Science 192 (1945) 400

Pabst H.W.:
Isotopendiagnostik von Nierenkrankheiten
130 Münch. med. Wschr. 107 (1965) 1581

Pabst H.W., Hör G. in:
Emrich D., Nuklearmedizin-Funktionsdiagnostik
Thieme Verlag
131 Stuttgart 1971

Pangen J., Popowitz L., Soboeinski L., Minkowitz S.,
Josephson A.S., Valentini C., Gliedman M.C.:
A heterograft model for auxiliary liver transplantation
in the dog.
132 Transactions ASAIO 12 (1966) 265

Pearsall N.N., Weiser R.S.:
The macrophage in allograft immunity. I. Effects of silica as a
specific macrophage toxin.
133 J. Reticuloendothel. Soc. 5 (1968) 107

Pearsall N.N., Weiser, R.S.:
The macrophage in allograft immunity. II. Passive transfer
with immune macrophages.
134 J. Reticuloendothel. Soc. 5 (1968) 121

Perper R.J., Najarian J.S.:
Experimental renal heterotransplantation II.
Closeley related species.
135 Transpl. 4 (1966) 700

Perper R.J., Najarian J.S.:
Experimental renal heterotransplantation I.
In widely divergent species.
136 Transpl. 4 (1966) 377

Pfeifer K.J., Grundmann R., Langhammer H.:
Nuklearmedizinische Untersuchungen bei postoperativen Ausscheidungsstörungen von Transplantatnieren
137 Fortschr. Röntgenstr. 116/1 (1972) 106

Pfeifer K.J., Rothe R., Bull V., Frey G., Müller O.A., Heinze H.G.:
Bestimmung des Glomerulumfiltrates mit 169-Yb-EDTA und des effektiven Nierenplasmastroms mit 131-J-Hippuran
138 Fortschr. Röntgenstr. 117 (1972) 456

Pfeifer K.J., Rothe R, Ingrisch, Edel H.H., Pichelmaier H., Heinze H.G.:
Funktionsscintigraphie bei transplantierten Nieren
139 Münchner Medizinische Wochenschrift 115,9 (1973) 348-353

Pichlmaier H., Jabour A., Besirsky H.W., Kanz E., Linke K. Allmeyer B., Edel H.H., Müller R.:
Intensivbehandlung nach Organverpflanzung unter aseptischen Bedingungen
140 Bruns Beitr. z. klin. Chir. 216 (1968) 122

Pichlmaier H.,
Klinik der Nierentransplantation
141 Langenbecks Archiv für klin. Chir. 322 (1968) 69

Pichlmaier H., Jabour A., Besirsky H.W., Kanz E., Linke K., Altmeyer B., Edel H.H., Müller R.:
Intensivbehandlung nach Organverpflanzung unter aseptischen Bedingungen
142 Langenbecks Archiv für Chirurgie 216 (1968) 122

Pichlmaier H.:
Praktische Ergebnisse bei der Nierenverpflanzung
143 Therap. Berichte 41 (1969) 79

Pichlmaier H., Edel H.H.
Die akute Transplantatkrise
144 Langenbecks Arch. Chir. 325 (1969) 698

Pichlmayr R.:
Herstellung und Wirkung heterologer Antilymphozytenseren.
145 Zschr. f. d. Ges. exp. Med. 143 (1967) 161

Pichlmayr R., Brendel W., Pichlmayr J.:
Die immunsuppressive Wirkung eines heterologen Antilymphozytenserums.
146 Zschr. Ges. exp. Med. exp. Chir. 143 (1963) 213

Pichlmayr R., Brendel W., Tidow G.:
Eigenschaften heterologer Immunseren gegen Hundelymphozyten.
147 Zschr. Ges. exp. Med., exp. Chir. 143 (1967) 300

Pichlmayr R., Land W., Brendel W.:
Entwicklung und Anwendung von heterologen Antilymphozytenseren.
148 Hömatol. Bluttransf. 8 (1969) 189

Pichlmayr R., Land W., Wagner E., Seifert J., Fatah-Moghadam A., Eulitz M., Brendel W.:
Experimentelle Untersuchungen zur Verbesserung der Spezifität von ALS und ihrer Verträglichkeit.
149 Klin.Wschr. 47 (1969) 628

Pixberg H.U., Hilger P., Zielske F., Bahlmann J., Gollnisch H.J.:
Vergleichende Untersuchungen über die Bestimmung des effektiven Nierenplasmastroms mit PAH und Jod-131-J-Hipursäure
150 Dtsch. med. Wschr. 3 (1971) 117

Pixberg H.U., Just:
Bestimmung des effektiven Nierenplasmastromes mit Jod-131-Hippuran-Ganzkörperclearance
151 Deutsche Medizinische Wochenschrift 96 I (1971) 156-161

Pokieser, H.:
Röntgendiagnostische Aufgaben im Rahmen der Nierentransplantationen
152 Fortschr. Röntgenstr. 114 (1971) 1

153 Pongratz H.: Inauguraldisseration, München, (1975)

Ponhold W., Czembirek H., Fürst K., Kopsa H., Nowotny Ch., Pils P., Schmidt P., Zazgornik J.: Der Stellenwert des Ultraschallverfahrens bei Nierentransplantationen, in: Ultraschalldiagnostik, Gemeinsame Tagung der deutschsprachigen Gesellschaften für medizinische Ultraschalldiagnostik, Dezember 1977, Wien
153a Thieme Verlag Stuttgart, 1978

Porter K.A.: Pathological changes in 37 human renal homotransplants treated with immunsuppressive drugs
154 Brit. J. Urol. 37 (1965) 250

Pratt A.D., Sutton D.: Radiology in renal transplants
155 Proc. Roy, Soc. Med. 61 (1968) 3

Pritchard W.H., Eckstein R.W., MacIntyre W.J., Dabaj E.:
Correlation of renal blood flow determinde by the single injection of 131-J-Hippuran with direct measurements of flow
156 Amer. Heart J. 70 (1965) 789

Raphael M.J., Steiner R.E., Shackman R., Ware R.G.:
Post-operative angiographie in renal homotransplantation
157 Br. J. of Radiol. 42 (1969) 873

Reemtsma K.: Heterotransplantation from nonhuman primates to man.
158 Ann. N. J. Acad. Sci. 162 (1969) 412

Reemtsma K., McCracken B.H., Schlegel J.U., Pearl M.A., DeWitt C.W., Creech O.: Reveral of early graft rejection after renal heterotransplantation in man.
159 J.A.M.A. 187 (1964) 691

Reemtsma K., McCracken B.H., Schlegel J.U., Pearl M.A., Pearce C.W., De Witt C.W., Smith P.E., Hewitt R.I., Flinner R.L., Creech O.:
Renal heterotransplantation in man.
160 Ann. Surg. 160 (1964) 384

Rhodes J.M., Lind I.:
Antigen uptake in vivo by peritoneal macrophages from normal mice and those undergoing primary and secondary responses.
161 Immunology 14 (1968) 511

Ring J.: Anaphylaktioide Reaktionen nach Infusion natürlicher und künstlicher Kolloide.
162 Habilitationsschrift, München (1976)

Ring J., Seifert J., Lob G., Land W., Coulin K., Brendel W.:
Allergic reactions to a horse globulin therapy and their prevention by induction of immunological tolerance.
163 Allergologia et Immunopathologia, Vol. II, No. 2 (1974)

Ritz E., Andrassy K., Ziegler M., Schüler H.W., Klinke J.D.:
Die Abstoßungsreaktion der transplantierten Niere
164 Münch. med. Wschr. 114 (1969) Nr. 14

Rodriguez-Antunez A., Gill W.M.J.R., Egleston Th.A.:
Assessment of function in the transplanted kidney with 131-J-Hippuran
165 J. of Urol. 103 (1970) 574

Rösler H.:
Die Bestimmung der 131-Jod-ortho-Jodhippursäure-Totalclearance als Grundlage einer quantitativen Radionephrographie
166 Dtsch. Med. Wschr. 92 (1967) 881

Roscher E.:
167 Inaugural-Dissertation, München (1978)

Roscher R.:
168 Inauguraldissertation, München (1969)

Rosenberg J.C., Hawkins E., Rector F.:
Mechanism of immunological injury during antibody mediated hyperacute rejection of renal heterografts.
169 Transpl. 11 (1971) 151

Rubinstein P., Morgado F., Blumenstock A., Ferrebee J.W.:
Isohemagglutinines and histocompatibility in the dogs.
170 Transplantation, 9 (1968) 961

Samson D.:
Ultrasonic method for detecting of human renal allotransplants
171 Lancet 11 (1969) 976

Sarre H., Dietler P., von Dittrich P., Gessler U., Heinze V., Kluthe R., Merk D., Ullrich K.J., Hierholzer K.:
Nierenkrankheiten
Thieme-Verlag
172 Stuttgart 1967, 3. Auflage

Sauer R., Fridrich R., Thiel G., Enderlin R.:
Zur Differentialdiagnose der Abstoßungsreaktion transplantierter Nieren mit Hilfe nuklearmedizinischer Verfahren
173 Fortschr. Röntgenstr. 115 (1971) 767-780

Scheel J. von:
174 Inauguraldissertation, München (1974)

Schilling A.:
175 Inaugrural Dissertation, München (1972)

Schönstadt:
zit. Morel et Papin:
Les applications physiologiques et chirurgicales des transplantations renales.
176 Biol. Med. 10 (1913) 397

Sharpe R., Hing E.R., Hume D.M., Lee H.M., Kauffman H.M.:
Sequential response of the Iodine-131 Hippuran renogram in renal homotransplantation
177 J. of Nuclear Med. 7 (1966) 556

Silverman M.S.:
The macrophage in cellular and humoral immunity.
178 J. Reticuloendoth. Soc. 8 (1970) 105

Staab E.V., Kelly W.D., Loken M.K.
Prognostic value of radioisotope renograms in kidney transplantation
179 J. Nucl. Med. 10 (1969) 133

Starzl T.E., Lerner R.A., Dixon F.J., Groth C.G., Brettschneider L., Terasaki P.
Shwartzman reaction after human renal homotransplantation
180 New Eng. J. Med. 278 (1968) 642

Starzl Th. E., Boehmig H.J., Amemija H., Wilson C.B., Dixon F.J., Giles G.R., Simpson K.M., Halgrimson Ch.G.:
Clotting changes including disseminated intravascular coagulation, during rapid renal-homograft rejection
181 New England J. of Med. 283 (1970) 383

Starzl Th.E., Groth C.G., Puinam C.W., Penn J., Halgrimson C.G., Flatmark A., Gegelter L., Brettschneider L., Stonington O.G.:
Urological complications in 216 human recipients of renal transplants
182 Annals of Surgery 171 (1970) 1

Starzl Th.E., Groth C.G., Brettschneider L., Smith G.V., Penn J., Kashiwagi N.:
183 Antibiotica and Chemotherapeutica 15 (1949) 349

Starzl T.E., Marchiori T.L., Rews G.N., Krikpatrick L.H., Wilson W.E., Porter K.A., Ogden D.A., Hitchkock L.R., Waddell W.R.:
Renal heterotransplantation from baboon to man. Experiences with 6 cases.
184 Transplantation 2 (1964) 753

Steffen C.:
Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie.
185 G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1968)

Swyngedauw J., Sulman Ch.:
L exploration de la fonction tubulaire renale par le nephrogramme a l Hippuran 131
186 J.Radiol.Biol. 50 (1969) 853

Taub R.N., Kochwa S., Brown S.M., Rubin A.R., Damashek W.:
Antigen-induced immunological tolerance in man to equine anti-human-thymocyte gammaglobulin.
187 Lancet II (1969) 521

Taylor H.E.:
The clinical application of antilymphocyte globulin.
188 Med. Clin. North. Am., 56 (1972) 419

Truninger B., Donath A., Kuppeler M.:
Simplified clearance techniques (the single injection method and its modification)
189 Helv. Med. Acta 34 (1968) 116

Truninger B., Rosen S.M., Kriek H.:
Rejektion und Hämodynamik der homotransplantierten Niere
190 Schweiz, med. Wschr. 96 (1966) 618

Turk J.C., Willoughby D.A.:
Central and peripheral effects of antilymphocyte sera.
191 Lancet I (1967) 241

Uhlenbruck G.:
Immunbiologie
Das wissenschaftliche Taschenbuch, W. Goldmann Verlag,
192 München (1971)

Ullmann E.:
Experimentelle Nierentransplantation. Vorläufige Mitteilung.
193 Wien. klin. Wschr. 15 (1902) 282

Unger E.:
Versuch einer Nierenimplantation am Menschen.
194 Dt. med. Wschr. 1 (1910) 527

Unger E.:
Nierentransplantationen.
195 Berliner klin. Wschr. 47 (1910) 1057

Weidmann P., Knopp R., Schulte P., Winkler C., Wernig C., Siegenthalter W.:
Radionephrographie mit Substraktion der extraparenchymalen Aktivität
196 Röfo 116, 1 (1972) 77-86

Weiss E.R., Blahd W.H., Winston M.A., Hartenbower D.L., Koppel M., Thomas P.B.:
Scintillation camera in the evaluation of renal transplants
197 J. Nucl. Med. 11 (1970) 69

Weiss E.R., Winston M.A., Krishaamurhy G.T., Hartenbower D.L., Bahd W.H., Thomas P.B.:
Ureteral kinking and hydronephrosis in an transplanted kidney mimicking the rejection phenomenon
198 J. Nucl. Med. 12 (1971) 43

Weisse J., Knappen F., Schrank H., Klupp H.:
Das Blutbild der englischen Beagle-Hunde in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.
199 Arzneimittelforschung (Drug Research) 21 (1971) 1703

Weissmann G., Dukor P.:
The role of lysosomes in immune responses.
200 Advances Immun. 12 (1970) 283

Williams G.M., Hume D.M., Hudson R.P., Morris P.J. Kyoichio K., Milgrom F.
Hyperacute renal-homograft rejection in man
201 New Eng. J. Med. 279 (1968) 611

Wilson J.D., Pang G.T., Baguley D.M.:
A differential effect of prednisone on human B- and T-lymphocytes.
202 ICRS Medical Science Vol. 2, No. 11 (1974) 1690

zum Winkel K.
Kameraszintigraphie und Radioisotopennephrographie am Hund
203 Fortschr. Röntgenstr. 108 (1968) 382

zum Winkel K.:
Nierendiagnostik mit Radioisotopen
204 Thieme, Stuttgart 1964

zum Winkel K.:
Sequentialscintigraphy in renal transplantation
205 IAEA-Symposium Vienna 1969

zum Winkel K., Klinke J.D.:
Radioisotopenuntersuchungen bei der Nierentransplantation
206 Wiederbelebung-Organersatz-Intensivmedizin, 6 (1969) 121

zum Winkel K., u.a.:
Sequenzscintigraphie und Angiographie zur Diagnose von Abstoßungskrisen experimenteller Nierentransplantate
Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der
207 Nuclearmedizin (=Röfo) 113,2 (1970) 148-157

Wood M.L.:
Effect of rabbit antilymphocyte globulin in mice tolerant or sensitized to normal rabbit globulin.
208 Transplantation, 9 (1970) 122

Woodruff M.F.A.:
Antilymphocytic serum: Summary and further observations.
209 Transplantation, 5 (1967) 1127

Zink R.:
210 Inauguraldissertation, München (1974)

Zukoski C.F., Callaway J.M., Rhea W.G.:
211 Transplantation, 3 (1965) 380

Danksagungen

Herrn Prof. Dr.med. J. Lissner danke ich für die Zurverfügungstellung des Arbeitsplatzes an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München, in deren nuklearmedizinischer Abteilung ich die Arbeit durchführen konnte.

Herrn Prof. Dr.med. H.G. Heinze danke ich für die Überlassung des Themas, für die Einführung in die speziellen wissenschaftlichen Grundlagen und für die Organisation bei der Durchführung der Experimente.

Herrn Prof. Dr.med. K.J. Pfeifer gilt mein besonderer Dank für seine eigenhändige praktische Hilfestellung bei der Durchführung der Experimente und ihrer Auswertung sowie für die wissenschaftliche Anleitung und Beratung mit ständigen Anregungen und Ratschlägen bei der Abfassung der Arbeit und ihrer Durchsicht.

Herrn PD Dr.med. Ch. Chaussy, Herrn Dr.med. Hans Pongratz und Frau Dr.med. Elisabeth Roscher vom Institut für Chirurgische Forschung der Universität München unter Herrn Prof. Dr.med. Dr.h.c. W. Brendel danke ich für die Überlassung der transplantierten Versuchstiere, der laborchemischen Vergleichs-Parameter und der Sektionsbefunde sowie für für die Koordination der parallel laufenden Experimente.

Den Ärzten, besonders Herrn Dr.med. K.R. Schmidt, und den medizinischtechnisch-technischen Assistentinnen, besonders Frau Ingrid Reutter, der nuklearmedizinischen Abteilung der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München danke ich für ihre praktische Hilfe und Anleitung bei der technischen Durchführung der Experimente.

Frau Sperling und meiner Frau Adele danke ich für ihre Arbeit bei der Niederschrift und graphischen Gestaltung bis zur Drucklegung der Dissertation.

Lebenslauf

7.12.1948	Geburt in München
	Vater: Karl Borromäus Chocholka, Major des Generalinspektorats in Prag, gestorben 1955 in München
	Mutter: Helene Chocholka-Thutewohl, Baronin von Nestorowitsch, Studien- und Landwirtschaftsrätin an deutschen Bürgerschulen in Prag, zuletzt Oberlehrerin an Grundschulen in München, verstorben 1978 in München
1955-1959	Besuch der Volksschule in München
1959-1968	Besuch des neusprachlichen Oskar-von-Miller-Gymnasiums (ehemals Altes Real-Gymnasium) in München
Juli 1968	Abitur
WS 1968/69	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Universität München
SS 1969	Vorphysikum
WS 1970/71	Physikum
WS 1974/75	Immatrikulation an der rechtswissenschaftlichen Fakultät der Universität München
28.2.1975	Medizinisches Staatsexamen
1975-1976	Ableistung der Medizinalassistentenzeit an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München (Direktor: Prof. Dr.med. J. Lissner), am Kreiskrankenhaus Vilshofen in Niederbayern, am Kreiskrankenhaus Sulzbach-Rosenberg, an der Kieferchirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in München
ab 1977	Fortsetzung des Studiums der Rechtswissenschaft an der Universität München
7.12.1977	Verehelichung mit Adele Th. Rauch, Diätassistentin am Städt. Krankenhaus München-Harlaching
1978	Neben dem Studium der Rechtswissenschaft freie Mitarbeit als Arzt im Institut für Rechtsmedizin der Universität München und nebenamtliche Tätigkeit als beratender und gutachtender Arzt an der Gesundheitsbehörde der Landeshauptstadt München
1979/80	Ärztlicher Mitarbeiter in einem privaten labormedizinischen Forschungsinstitut für Zell- und Gewebe-Züchtung
ab Juli 1980	Weiterbildung zum Arzt für Laboratoriumsmedizin in der Praxis von Dr.med. Karl Dirr und Dr.med.habil. Dr. rer.nat. Friedrich Erhardt in München-Pasing